

Postverlagsort Berlin

ARCHIV FÜR TOXIKOLOGIE

FÜHNER-WIELAND'S
SAMMLUNG VON VERGIFTUNGSFÄLLEN

UNTER MITWIRKUNG
DER DEUTSCHEN PHARMAKOLOGISCHEN GESELLSCHAFT
UND
DER DEUTSCHEN GESELLSCHAFT FÜR GERICHTLICHE
UND SOZIALE MEDIZIN

HERAUSGEGEBEN VON
B. BEHRENS **H. OETTEL**
KIEL LUDWIGSHAFEN/RH.
K. WAGNER
MAINZ

18. BAND, 5. (SCHLUSS-)HEFT
MIT 52 TEXTABBILDUNGEN
(ABGESCHLOSSEN AM 1. DEZEMBER 1960)



SPRINGER-VERLAG
BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG
1960

Archiv für Toxikologie

Fühner-Wielands Sammlung von Vergiftungsfällen

Begründet 1930 von H. Wieland unter Mitwirkung der Deutschen Pharmakologischen Gesellschaft. Band 1—14 unter dem Titel „Sammlung von Vergiftungsfällen“ redigiert von Band 1—4 von H. Fühner, von Band 5—15/2 von B. Behrens.

Verlag F. C. W. Vogel, Leipzig-Berlin, ab Band 11 (1941) Springer, Berlin.

Archiv für Toxikologie. Fühner-Wielands Sammlung von Vergiftungsfällen erscheint nach Maßgabe des eingehenden Materials zur Ermöglichung rascher Veröffentlichung in Heften, die zu Bänden zusammengefaßt werden. Der Preis des Bandes beträgt DM 78.—.

Manuskriptsendungen sind zu richten an:

Professor Dr. B. Behrens, (24) Kiel, Hospitalstraße 20,
für Arbeiten allgemein toxiologischen Inhalts

Professor Dr. H. Oettel, (22b) Ludwigshafen/Rh., Gewerbehygienisch-
Pharmakologisches Institut der BASF,
für Arbeiten gewerbetoxiologischen Inhalts

Professor Dr. K. Wagner, (22b) Mainz, Langenbeckstraße 1,
für Arbeiten forensischen Inhalts

Grundsätzlich dürfen nur Arbeiten eingereicht werden, die vorher weder im Inland noch im Ausland veröffentlicht worden sind. Der Autor verpflichtet sich, sie auch nachträglich nicht an anderer Stelle zu publizieren. Mit der Annahme des Manuskripts und seiner Veröffentlichung durch den Verlag geht das Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder einschließlich des Rechts der fotomechanischen Wiedergabe oder einer sonstigen Vervielfältigung an den Verlag über. Jedoch wird gewerblichen Unternehmen für den innerbetrieblichen Gebrauch nach Maßgabe des zwischen dem Börsenverein des Deutschen Buchhandels e. V. und dem Bundesverband der Deutschen Industrie abgeschlossenen Rahmenabkommens die Anfertigung einer fotomechanischen Vervielfältigung gestattet. Wenn für diese Zeitschrift kein Pauschalabkommen mit dem Verlag vereinbart worden ist, ist eine Wertmarke im Betrage von DM 0.30 pro Seite zu verwenden. Der Verlag läßt diese Beträge den Autorenverbänden zufließen.

Die Mitarbeiter erhalten von ihrer Arbeit zusammen 50 Sonderdrucke unentgeltlich.

Bei Arbeiten aus Instituten, Kliniken usw. ist eine Erklärung des Direktors oder eines Abteilungsleiters beizufügen, daß er mit der Publikation der Arbeit aus dem Institut bzw. der Abteilung einverstanden ist.

Wir bitten, die Hinweise auf der 3. Umschlagseite zu beachten.

Springer-Verlag

Heidelberg
Neuenheimer Landstraße 28—30
Fernsprecher 27901

Berlin-Wilmersdorf
Heidelberger Platz 3
Fernsprecher 830301

18. Band

Inhaltsverzeichnis

5. (Schluß-)Heft

	Seite
SCHMIDLIN-MÉSZÁROS, J., und H. HARTMANN, Tödliche Cliradonvergiftung. Nachweis in Leichenteilen. Mit 3 Textabbildungen	259
NEUGEBAUER, W., Tödliche Kohlendioxydgasvergiftung	269
NEUGEBAUER, W., Vergiftung durch Strophoralkonzentrat	272
WÜTSCHKE, J., Akute Intoxikation mit dem Phenothiazinderivat Chlorpromazin	275
EISSNER, H., Diphenylhydantoin-Exanthem unter dem Bilde einer infektiösen Mononukleose. Mit 8 Textabbildungen.	282
NEUGEBAUER, W., Dauerschädigung durch intrathekale Eubasinapplikation	296
BRANI, L., G. PEPEU und P. F. MANNAIONI, Bericht über die Tätigkeit der toxiologischen Klinik der Universität Florenz während der Jahre 1956—1958. (Einige Betrachtungen über Vergiftungen durch Pilze, Barbitursäure-Präparate, Tranquillizer, Säuren). Mit 1 Textabbildung	300
JAKES, R., und H. J. BEIN, Toxikologie und Pharmakologie eines neuen systemisch wirksamen Insektizids der Phosphorsäureester-Reihe, Phosphamidon (2-Chlor-2-diäthylcarbamoyl-1-methylvinyl-di-methylphosphat). Mit 4 Textabbildungen	316

(Fortsetzung auf der 3. Umschlagseite)

Aus dem Gerichtlich-medizinischen Institut der Universität Zürich
(Direktion: Prof. Dr. med. F. SCHWARZ)

Tödliche Cliradonvergiftung **Nachweis in Leichenteilen**

Von

J. SCHMIDLIN-MÉSZÁROS und H. HARTMANN

Mit 3 Textabbildungen

(Eingegangen am 18. März 1960)

An einem Sommermorgen wurde der 16jährige Lehrling E. H. von seiner Mutter kurz nach 6 Uhr reglos in seinem Bette liegend vorgefunden. Der sofort herbeigerufene Arzt konnte nur noch den Tod feststellen. Es fiel ihm auf, daß der bis zum Hals mit dem Leintuch und einer Flaumdecke zugedeckte Bursche eine Rectaltemperatur von 39,2° C aufwies. Er meldete den Fall ordnungsgemäß als außergewöhnlichen Todesfall. Die polizeilichen Nachforschungen ergaben, daß E. H. am vorhergehenden Abend etwa um 22³⁰ Uhr 20—30 Tabletten Cliradon à 5 mg aus einer Hunderterpackung in suicidalen Absicht eingenommen haben mußte. Es war ihm bekannt, daß es sich um starke und gefährliche Tabletten handelte, welche seiner Mutter zur Bekämpfung des chronischen Hustenreizes und der Schmerzen infolge von Bronchialerweiterungen (Bronchiektasien) ärztlich verordnet worden waren. Nach den Angaben der Angehörigen war der Verstorbene bis zum Abend vor seinem Tode gesund und seiner häuslichen Umgebung gegenüber völlig unauffällig gewesen.

Zur Sicherstellung der Todesursache wurde die *gerichtliche Sektion* und die *chemische Untersuchung* auf Cliradon angeordnet. Wir entnehmen darüber auszugsweise aus den Protokollen:

a) Sektionsbefunde

Leiche eines 180 cm großen, schlanken, zart gebauten Burschen. Hautfarbe blaß. Äußere Besichtigung sonst ohne Besonderheiten.

Schädelektion ergibt zierliche Schädelknochen und stark blutgefüllte Hirnhäute. Blutleiter mit durchwegs flüssigem Blut. Gehirn wiegt 1400 g. Windungen abgeplattet, Furchen verstrichen. Schnittflächen ziemlich stark saftig, ohne nichtabwischbare Blutpunkte. Hirnstruktur unverändert.

Brust- und Bauchsektion zeigt regelrecht angelegte Organe. Brusthöhle mit schmalem Mediastinum und nur spärlich Thymusgewebe. Außer einer ziemlich deutlichen Erweiterung der rechten Herzkammer weist das Herz keine abnormen Veränderungen auf und enthält durchwegs flüssiges, dunkelrotes Blut. Es wiegt 260 g. Die Herzkranzgefäße wie auch die große Körperschlagader sind zart. Halsorgane ohne Besonderheiten. Lungen groß und schwer. Pleura glatt, ohne Blutpunkte. Konsistenz prall, Brüchigkeit nirgends erhöht. Schnittflächen glatt,

ergeben reichlich wäbrig-schaumigen, zum Teil blutigen, aber nicht trüben Abstrichsaft. Bronchien mit schaumig-wäbrigem Inhalt gefüllt.

Die Milz wiegt 420 g, Konsistenz prall, Schnittfläche mit großen Follikeln und prall mit Blut gefüllter roter Pulpa. Die Leber wiegt 1420 g, Schnittfläche mit klaffenden, prall mit Blut gefüllten Gefäßen. Parenchym mit gelblich gefleckten und etwas trüben Bezirken mit erhöhter Brüchigkeit, sonst unverändert. Der Magen enthält etwa 70 cm³ grauweißlichen Brei ohne erkennbare Tablettenreste. Magenschleimhaut plumpfaltig und vor allem im Fundusbereich diffus gerötet. Zum Teil fehlt hier der Glanz des Oberflächenüberzuges. Auch das Antrum und der Zwölffingerdarm weisen analoge Schleimhautveränderungen auf. Übrige Bauchbefunde ohne Besonderheiten.

Bei der *histologischen Untersuchung* finden sich am Herzen keine abnormen Gewebsveränderungen, insbesondere keine Faserverfettungen. Gefäße weit und prall mit Blut gefüllt. Dagegen sind im Gebiet der Hirnrinde und der Stammkerne die Ganglienzellen ganz diskret feintropfig verfettet. Übrige Hirnabschnitte ohne Besonderheiten, keine Ringblutungen. Lungen zeigen mehrheitlich mit Ödemflüssigkeit und teilweise mit reinem Blut gefüllte Alveolen sowie vereinzelte kleine peribronchiale leukocytaire Infiltrate. Leber in den gelblich verfärbten Bezirken mit deutlicher, in den übrigen Abschnitten mit diskreter, feintropfiger Verfettung der Parenchymzellen. Capillaren strotzend voll Blut. Dissésche Räume weit abgehoben. Nieren ohne Besonderheiten, insbesondere ohne Verfettung oder trübe Schwellung des Epithels. Milz mit zahlreichen großen Follikeln und starker Blutfüllung der Sinus und der roten Pulpa, welche keine entzündlichen Infiltrate enthält. In der aufgelockerten Magenschleimhaut finden sich vorwiegend herdförmige entzündliche Infiltrate und stark blutgefüllte Gefäße, wobei das Blut an mehreren Stellen ins Gewebe übergetreten ist.

b) Chemische Untersuchungen

Die chemische Untersuchung erfolgte in Mageninhalt, Blut, Urin, Leber, Niere, Milz und Hirn. Das frische Organmaterial wurde zerkleinert, angesäuert, mehrmals mit Alkohol digeriert, die vereinigten alkoholischen Auszüge filtriert und im Vakuum eingeeengt. Die wäßrigen Organkonzentrate und Körperflüssigkeiten wurden zuerst bei saurem, dann bei alkalischem Milieu mit Chloroform ausgeschüttelt, filtriert und das Lösungsmittel abgedampft. (Methode nach STAS-OTTO modifiziert.) Unser systematisches Vorgehen beschrieben wir in einer früheren Arbeit von SCHMIDLIN 1958. Cliradon = Ketobemidon ist das Hydrochlorid des 1-Methyl-4-m-oxyphenyl-piperidin-4-äthylketon. Es handelt sich dabei um eine gegenüber dem Morphin vereinfachte, durch Totalsynthese von KÄGI und MIESCHER (1949) hergestellte Verbindung, welche jedoch teilweise noch wesentliche Bestandteile des Morphin-Moleküls enthält (GROSS und MEIER 1949). Da der Wirkstoff des Cliradons nach seiner chemischen Konstitution eine basische Substanz darstellt, konnte es in den alkalisch-chloroformischen Organfraktionen angereichert werden, wie es die nachfolgende Untersuchung zeigt.

Im vorliegenden Falle fanden folgende Methoden der chemischen Untersuchung Anwendung:

1. *Papierchromatographie.* Die Organ- und Körperflüssigkeits-Rückstände wurden in Butanol-Ameisensäure-Wasser laufen gelassen und mit Kalium-Bismuth-Jodid (K.B.J.) bzw. mit diazotierter Sulfanylsäure

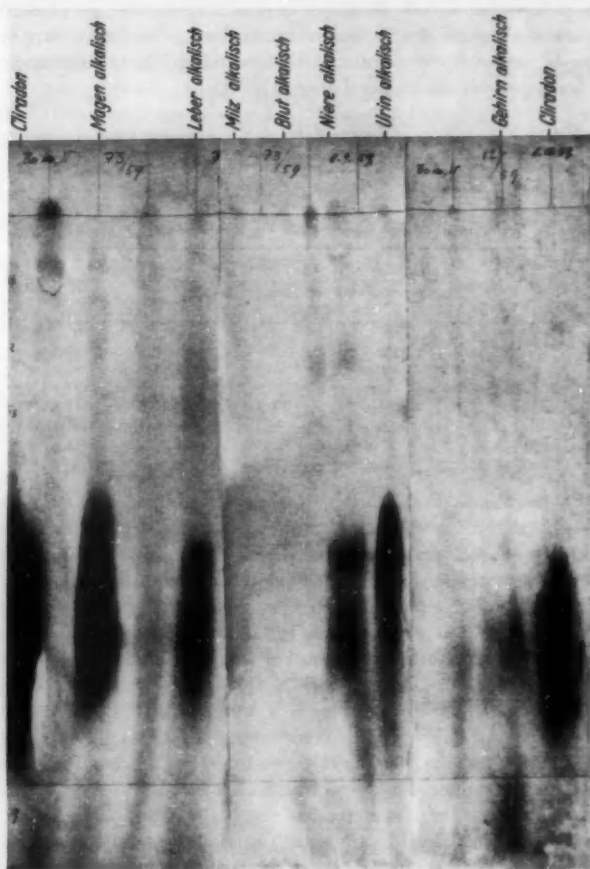


Abb. 1. Papierchromatogramme der Organrückstände. Lösungsmittel nach JATZKEWITZ: Butanol-Ameisensäure-Wasser 12:1:7. Entwickler: Diazotierte Sulfanylsäure

(d. S. S.) entwickelt. (Methode nach JATZKEWITZ 1953.) Während die sauren chloroformischen Extrakte höchstens Spuren von Farbflecken ergaben, zeigten sich bei den alkalischen Auszügen deutliche orange-rote (mit K. B. J.) bzw. maisgelbe (mit d. S. S.) Flecken, welche die gleichen

Wanderungsgeschwindigkeiten aufwiesen wie die Farbflecken der Cliradonkontrolle. Bei der K.B.J.-Reaktion traten keine Farbdifferenzen zwischen Cliradonkontrolle und alkalischen Organauszügen auf; dagegen fanden sich bei der d.S.S.-Reaktion in den Rückständen von Leber und Niere etwas oberhalb des typischen maisgelben „Cliradon“-Flecken eng anliegende, schwach carminrote Farbnuancen (im Nierenrückstand noch etwas ausgeprägter als in der Leber, Abb. 1).

Die Fleckengröße und -intensität im Vergleich zur bekannten Cliradonkontrolle erlaubt, bei den einzelnen Organauszügen eine *semiquantitative Gehaltbestimmung* vorzunehmen. So konnten wir nachfolgende Cliradonmengen feststellen:

Tabelle. Cliradongehalt der Leichteile, papierchromatographisch ermittelt

Organ	Cliradonmenge in mg	
	pro Untersuchungs- material in g	bezogen auf 100 g
Mageninhalt . .	etwa 8,0 mg/ 50 g	etwa 16,0 mg/100 g
Urin	etwa 4,0 mg/ 200 g	etwa 2,0 mg/100 g
Nieren (beide) .	etwa 4,0 mg/ 245 g	etwa 1,6 mg/100 g
Leber	etwa 5,0 mg/1000 g	etwa 0,5 mg/100 g
Gehirn	etwa 1,2 mg/ 300 g	etwa 0,4 mg/100 g
Milz	< 0,2 mg/ 150 g	etwa 0,1 mg/100 g
Blut	etwa 0,2 mg/ 350 g	etwa 0,05 mg/100 g

2. *Spektrophotometrie.* Narkotica und verwandte Substanzen weisen im Bereich der ultravioletten Strahlen charakteristische Absorptionskurven auf. Die Extinktionskurve des Cliradons und diejenige seiner Base (welche wir von der alkalisch-chloroformischen Fraktion der Cliradon-Tabletten aufgenommen haben) sind gleichgeformt. Die typischen Daten sind für Cliradon: Minimum bei 251 m μ , Maximum bei 280 m μ in Wasser; für die Base: Minimum bei 252 m μ , Maximum bei 281 m μ in Alkohol (FARMILO u. Mitarb. 1954). Wir haben von allen alkalischen Organrückständen die Spektren im U. V. aufgenommen. Meßbare Werte konnten wir nur nach großer Verdünnung erreichen, als Beweis der Anwesenheit stark absorbierender Substanzen bei diesen Wellenlängen. Die Extinktionskurve der Magenfraktion weist das gleiche Maximum auf wie Cliradon. Ihr Minimum ist, wie bei der Rohbase, etwas nach rechts verschoben. Die Identität des Cliradons in unveränderter Form ist somit auch spektrophotometrisch im Magen erwiesen. Die Extinktionskurve des Urinextraktes weist in ihrer Form und mit ihrem Minimum Ähnlichkeit mit Cliradon auf, ihr Maximum ist jedoch etwas nach links verschoben. Die Begleitstoffe in der Leber und in der Nierenfraktion beeinflussen die Absorptionskurve so, daß die papierchromatographisch nachgewiesene Anwesenheit von Cliradon (möglicherweise durch die nötige Verdünnung) überdeckt bleibt (s. Abb. 2).

3. *Vakuumsublimation.* Die Sublimation verwendet man im allgemeinen beim Alkaloidnachweis kaum. Die Alkaloide sublimieren schlecht, sind temperaturempfindlich, zersetzlich. Die kleinen toxischen Dosen tragen dazu bei, daß sie im Körper nur als mit Sublimation nicht erfaßbare Spuren nachzuweisen sind. Cliradon läßt sich im Vakuum sublimieren zu kleinen Blöcken und Kristallgebilden, die manchmal rosettenartig sind. Sie weisen Dichroismus, Polychroismus auf. Bei 194° C werden die Kristalle opak, sie sintern langsam. F: 197—198—200 bis 204° C. Die Methode probierten wir nur bei der Magenfraktion, wo wir im Belag einige wenige Kristalle erhielten, die wir durch den Mischschmelzpunkt als Cliradon bei 194—202° C identifizieren konnten.

4. *Farbreaktionen und Fällungen.* Mit der Einführung der synthetischen Narkotica in der Medizin erhielten die sog. Alkaloid-Fällungs- und Farbreaktionen wiederum einen wichtigen Platz beim Nachweis. Sie können auch zu Mikrokristallisationstesten ausgebaut werden (CLARKE

1959, FARMILLO u. Mitarb. 1952 u. a.). Die Tüpfelreagenzien geben schon in großen Verdünnungen Fällungen oder Färbungen, welche durch zusätzliche Papierchromatographie oder Spektrophotometrie zur hochspezifischen Identitätsreaktion erhoben werden. Sie sind auch die besten Entwickler für die Papierchromatographie. Cliradon gibt mit Reinecke-Salz, Chlorplatinsäure und mit Natrium-mercuri-nitrit Kristalle, mit KMnO_4 amorphe Fällung und mit Goldchlorid, Picrolonsäure ölig bis amorphe Fällungen. Kalium-Bismuth-Jodid, Goldbromid, Goldbromid und HCl und Picrinsäure erzeugen mit Cliradon nur ölige Tropfen. Die Farbreaktionen fielen mit Cliradon folgendermaßen aus: *Marquis:*

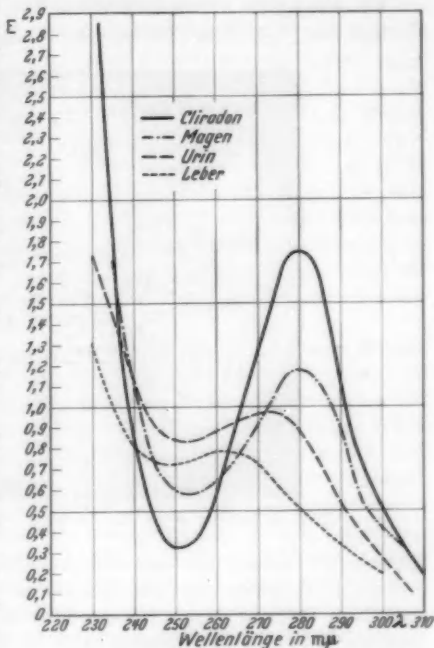


Abb. 2. Extinktionskurven des Cliradons und der Organrückstände

zuerst hell-rötlich, dann rehbraun. Die Reaktion ist nicht so empfindlich wie bei Morphin. *Fröhde*: schwach blau-grau, verblassend; *Flückiger*: gelb; *Mandelin*: blau-grau; *Vitali*: gelb; *Mecke*: blau-braun. Keine Färbung mit konzentrierter Schwefelsäure, Ferrichlorid und mit p-Dimethylaminobenzaldehyd.

Alle alkalischen Organrückstände gaben die Marquis-Reaktion wie Cliradon an. Am Papierchromatogramm konnte die gleiche Reaktion

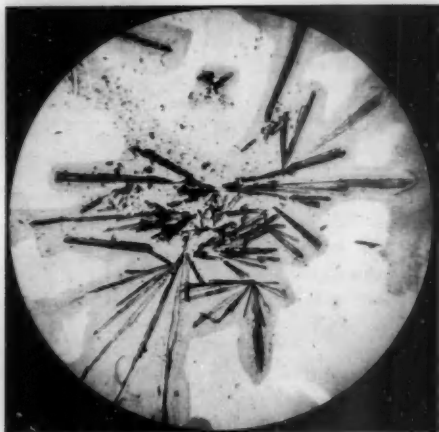


Abb. 3. Kristalle, erhalten mit Chlorplatinssäure und Magenrückstand

differenziert werden mit dem relativen *R_f*-Wert. Bei den Fällungsreaktionen erhielten wir nach Zusatz von Chlorplatinssäure (Reagenz nach LEVI 1955) zur Magenfraktion Kristalle, welche sich mit der Testsubstanz in gleicher Art bildeten (Abb. 3). Die Organrückstände gaben mehr oder weniger charakteristische Reineckat-Fällungen sowie Trübungen mit Natrium-mercuri-nitrit.

5. *Biologische Probe.* Die modernen Narkotica geben auch das sog. Straubsche Schwanzphänomen an der Maus. GROSS und MEIER (1949) geben für Cliradon die Dosis mit 2—4 mg/kg an. Rückstände von Mageninhalt, Leber und Urin erzeugten nach subcutaner Injektion bei Mäusen leichten Schlaf bzw. tödliche Narkosen. Das Straubsche Schwanzphänomen konnten wir bei der Maus nicht erzeugen. Es stand uns nur spärlich Untersuchungsmaterial und auch keine biologisch einheitliche Mäusezucht zur Verfügung. Es darf vermutet werden, daß allfällige Umwandlungs- oder Abbauprodukte des Cliradons in den Leichenrückständen ebenfalls narkotisch wirken.

6. *Polarimetrie.* Um den Abbaumechanismus via gepaarte Glucuronsäure zu prüfen, wurde eine native Urinprobe nach Bleiacetatfällung polarimetriert: Der Urin war schwach linksdrehend. Nach Aufkochen mit Schwefelsäure wurde er schwach rechtsdrehend.

e) Diskussion

Bereits die Sektionsbefunde wiesen bei dem 16jährigen, im Laufe von wenigen Stunden verstorbenen Jüngling auf eine enterale, relativ rasch wirkende Vergiftung hin (teils hämorrhagische Gastritis und Duodenitis, akut gestaute Organe mit beginnender feintropfiger Verfettung, hämorrhagisches Lungenödem). Mittels der verschiedenen chemischen Untersuchungen konnte die nach den polizeilichen Erhebungen vermutete Cliradonvergiftung eindeutig bewiesen werden. Es gelang, aus dem Mageninhalt weitgehend reine Cliradon-Kristalle mit charakteristischem Schmelzpunkt und ohne signifikante Mischschmelzpunkterniedrigung zu erhalten. Auch die Extinktionskurve des Magenrückstandes zeugt für die Identität mit Cliradon. Farbreaktionen und Fällungen erhärten den Nachweis des Cliradons in den Organen.

Mittels der Chromatographie gelang eine semiquantitative Bestimmung der Cliradonmenge in den einzelnen untersuchten Organen und Körperflüssigkeiten. Es ergaben sich dabei die höchsten relativen Cliradonwerte im Mageninhalt, im Urin und in den Nieren, mittlere Werte in der Leber und im Gehirn und nur Spuren von Cliradon im Blut und in der Milz (Tabelle). Der sehr hohe relative Cliradongehalt im Magen, verglichen mit den übrigen Konzentrationen, beweist, daß das Cliradon *peroral* aufgenommen worden sein muß. Aus den übrigen Konzentrationsverteilungen (Anreicherung in Gehirn, Leber und Nieren; rasches Verschwinden aus dem Blutkreislauf) ergibt sich, verglichen mit dem Morphin, ein analoges Verhalten.

Nach den chromatographischen Ergebnissen dürfte das Cliradon im Mageninhalt, Blut, Urin, Gehirn und in der Milz chemisch unverändert vorgelegen haben (gleiche Farbflecken, gleiche Wanderungsgeschwindigkeiten), während die Farbdifferenzen in der Leber- und Nierenfraktion neben unverändertem Cliradon auf eine eventuelle Umwandlung hindeuten (Abb. 1). Bekanntlich sind Leber und Nieren die enzymreichsten Organe. Es wäre denkbar, daß es an diesen beiden Orten zu einer Redox-Reaktion, Hydrolyse oder Konjugation (= vorwiegend von Enzymen gesteuerte Reaktionen) von kleinen Cliradonmengen gekommen sein könnte. Eine einwandfreie Deutung dieser Flecken könnte erst nach einer größeren Anzahl weiterer Beobachtungen, erhärtet durch biochemische Versuche, gegeben werden. Die Polarimetrie des Nativurins ergab eine schwache Linksdrehung, welche nach Aufkochen mit Schwefelsäure in Rechtsdrehung überging. Dies könnte auf das Vorhandensein

von geringen Mengen gepaarter bzw. freier Glucuronsäure als Zeichen der Entgiftung zurückgeführt werden.

Dem zuerst beigezogenen Arzt fiel die erhöhte Rectaltemperatur — 39,2° C — des kurz vorher Verstorbenen auf. Vorerst wurde ein Fieberzustand bei beginnender Bronchopneumonie angenommen (Bronchopneumonien treten bei Schmerz- und Schlafmittelvergiftungen nicht selten auf); histologisch fanden sich aber keine Anhaltspunkte in dieser Richtung. Wir glauben deshalb, daß die Temperaturerhöhung vielmehr auf eine durch die Cliradonvergiftung bewirkte mangelhafte zentrale Wärmeregulation bei dem während einer ganzen Sommernacht bis zum Halse mit Leintuch und Flaumdecke zugedeckten Jüngling zustande kam. Derartige ausgeprägte zentrale Wärmeregulationsstörungen sind bei Morphinvergiftungen wiederholt beschrieben worden (AUTENRIETH und BAUER 1943). Aus dem oben Gesagten ergibt sich, daß das Cliradon, welches pharmakologisch dem Morphin nahesteht, auch in seinem biologischen Verhalten dem Morphin zu entsprechen scheint.

Wenn wir von den zweifellos richtigen Angaben bezüglich der aufgenommenen Cliradonmenge ausgehen, ergibt sich, daß bei dem 16jährigen, gesunden, zart gebauten und 180 cm großen Burschen, welcher nicht an Cliradon gewöhnt war, die aufgenommene Cliradonmenge von 100—150 mg innert weniger Stunden tödlich wirkte. Aus der Literatur ist uns bis heute kein Beispiel einer tödlichen Cliradonvergiftung bekannt geworden; wir stützen uns deshalb im folgenden zu Vergleichszwecken auf das weitgehend analog wirkende Morphin. Nach FÜHNER (zitiert nach MOESCHLIN) liegt die tödliche Dosis für das peroral eingenommene Morphin bei etwa 0,3—1,4 g; sie kann bei älteren Leuten (vor allem bei schlechter Durchblutung des Atemzentrums) und bei Kindern erniedrigt sein.

Obschon es sich in unserem Fall um einen noch nicht ganz erwachsenen Jugendlichen handelte, welcher eine etwas höhere individuelle Empfindlichkeit gegenüber Cliradon besessen haben könnte, weist die relativ kleine Cliradondosis, welche zum raschen Tode führte, doch auf eine, verglichen mit dem Morphin, stärkere Toxizität hin. Diese Auffassung wird gestützt durch die vergleichenden Tierversuche, welche durch GROSS und MEIER (1949) vor der klinischen Einführung des Cliradons unternommen wurden. Nach diesen Versuchen war die mittlere Letaldosis von Morphin bei subcutaner Injektion bei der Maus, dem Kaninchen, der Katze und dem Hund durchschnittlich 3—5mal höher als von Cliradon (s. Tabelle 1 der zitierten Arbeit).

Die im Tierversuch erwiesene und durch den vorliegenden Todesfall auch für den Menschen wahrscheinlich gemachte höhere Toxizität des Cliradons bedingt besondere Vorsichtsmaßnahmen. Nachdem zudem bekannt ist, daß Cliradon eine Suchtgefahr in sich birgt (nach Ansicht

einiger Autoren besteht sogar eine erhöhte Suchtgefahr: ISBELL 1949), erscheint es verständlich, daß der Wirtschafts- und Sozialrat der UNO im Jahre 1954 den Regierungen der einzelnen Länder empfahl, die weitere Verwendung von Ketobemidon zu verbieten (Einfuhr und Verwendung von Ketobemidon sind seither in den USA, in Finnland, Österreich und Frankreich untersagt). Andererseits läßt sich nicht bestreiten, daß Cliradon bei fachgerechter Anwendung infolge der geringen peristaltikhemmenden Wirkung und der starken Schmerzlinderung vor allem in der Chirurgie beliebt ist und dem Morphin und seinen Derivaten als überlegen betrachtet wird. Vor allem aus den letztgenannten beiden Gründen entschloß sich das Eidgenössische Gesundheitsamt, die Verwendung von Ketobemidon (dem Betäubungsmittelgesetz unterstellt) in der Schweiz weiterhin zu gestatten. Es liegt uns angesichts dieses Todesfalles daran, nochmals auf die Gefährlichkeit des Mittels aufmerksam zu machen und darauf hinzuweisen, daß die Verordnung von Cliradon nur bei strenger Indikationsstellung und in kleinsten Mengen erfolgen sollte.

Zusammenfassung

1. Es wird über eine tödliche Cliradon-Vergiftung berichtet mit etwa 100—150 mg Cliradon (20—30 Tabletten).

2. Die chemische Untersuchung weist mit verschiedenen Methoden in allen Organen Cliradon nach.

3. Die papierchromatographische Gehaltsbestimmung ermittelt die Verteilung des Cliradons im Körper.

4. Die Untersuchungsergebnisse beweisen die *perorale* Cliradon-Vergiftung.

5. Obschon sich Cliradon und Morphin biologisch ähnlich verhalten, ergibt sich auf Grund des vorliegenden Todesfalles, daß Cliradon bedeutend toxischer sein dürfte als Morphin. Auf die deshalb notwendigen besonderen Prophylaxemaßnahmen wird hingewiesen.

Literatur

- AUTENRIETH, W., u. K. H. BAUER: Die Auffindung der Gifte, 6. Aufl., S. 141. Dresden u. Leipzig: Theodor Steinkopff 1943.
- CLARKE, E. G. C.: Microchemical identification of some modern analgesics. Bull. Narcot. 11, No 1, 27 (1959).
- FARMILO, CH. G., L. LEVI und P. M. L. OESTREICHER: Ultraviolet spectral data for ninety narcotics and related compounds. Bull. Narcot. 6, No 3/4, 42 (1954).
- FARMILO, CH. G., L. LEVI, P. M. L. OESTREICHER und R. J. ROSS: Studies on the identification of narcotics, III. Microcrystal and colour tests for the new synthetic narcotics. Bull. Narcot. 4, No 4, 16 (1952).
- GROSS, F., u. R. MEIER: 1-Methyl-4-m-oxyphenyl-piperidin-4-äthylketon (Cliradon), ein neues synthetisches Analgeticum mit morphinähnlicher Wirkung. Schweiz. med. Wschr. 79, 1154 (1949).

- ISBELL, H.: The addiction liability of some derivatives of meperidine. *J. Pharmacol. exp. Ther.* **97**, 182 (1949).
- JATZKEWITZ, H.: Ein klinisches Verfahren zur Bestimmung von basischen Suchtmitteln im Harn. *Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem.* **292**, 942 (1953).
- KÄGI, H., u. K. MIESCHER: Über eine neue Synthese morphinähnlich wirkender 4-Phenylpiperidin-4-alkylketone und verwandter Verbindungen. *Helv. chim. Acta* **32**, 2489 (1949).
- LEVI, L.: The reaction of 3-hydroxy-n-methylmorphinan (Dromoran) with chloroplatinic acid. *Bull. Narcot.* **7**, No 3/4, 43 (1955).
- MOESCHLIN, S.: *Klinik und Therapie der Vergiftungen*, 3. Aufl., S. 455. Stuttgart: Georg Thieme 1959.
- SCHMIDLIN-MÉSZÁROS, J.: Erfahrungen mit der Papierchromatographie bei toxiologischen Untersuchungen. *Chimia* **12**, 255 (1958).

Dr. sc. techn. J. SCHMIDLIN-MÉSZÁROS Dipl.Ing.-Chemikerin,
und Dr. med. H. HARTMANN,
Gerichtlich-medizinisches Institut der Universität Zürich,
Zürichbergstraße 8

Tödliche Kohlendioxydgasvergiftung

Von

WALTER NEUGEBAUER

(Eingegangen am 13. April 1960)

Eine hier in gedrängter Form wiedergegebene Beobachtung eines tödlichen Unfalles durch Kohlendioxydvergiftung in einem jede Sicherung entbehrenden Futtersilo ist insofern auch bemerkenswert, als der Ehemann der Verstorbenen wegen Mordverdachtes in Haft genommen worden ist, durch Untersuchung des Unfallortes und der Leiche unter Berücksichtigung der Gesamtumstände dann aber doch eine befriedigende, den schweren Verdacht zerstreuende Klärung erreicht werden konnte.

Die zur Zeit des Todes 47jährige Martha X. wurde am 20. 2. 47, etwas nach 16 Uhr, von ihrem Ehemann bekleidet tot im Futtersilo gefunden. Der Ehemann Andreas X. rief nun, da er allein die Bergung nicht durchführen konnte, die Nachbarn herbei. Der Umgebung war es bekannt gewesen, daß es zwischen den Eheleuten öfter, auch am kritischen Tage, heftige Auseinandersetzungen gegeben hatte. Der Ehemann soll sich bei seinen Bitten um Hilfe sehr erregt und merkwürdig benommen haben. Die 3 Nachbarn bemerkten nun nach der Bergung das stark gedunsene und livide Gesicht der Toten, auch Schürfungen an Kinn, Hals und Scheitelhöhe, weiterhin erbrochenen Mageninhalt und schaumig-blutige Flüssigkeit um Mund und Nase. Sie machten dem Ehemann gleich heftige Vorwürfe und brachten ihren Verdacht der gewaltsamen Tötung gleich laut zum Ausdruck. Der Beschuldigte beteuerte seine Unschuld, wurde aber schließlich heftig, was auch als eigenartiges Verhalten gewertet wurde. Der zugezogene Arzt konnte nur mehr den eingetretenen Tod feststellen, kam aber bezüglich der Todesursache zu keinen Schlußfolgerungen. A. X. wurde, da man doch genug Verdachtsmomente zu haben glaubte, daraufhin in Haft genommen.

Der zur Zeit des Vorfalles 49jährige A. X. war etwas primitiv, aber weiter nicht auffällig, abgesehen von einer kleineren Strafe wegen Körperverletzung in der Jugend, unbestraft. Er bewirtschaftete mit seiner Frau, mit der er mehr als 22 Jahre verheiratet gewesen war, ein kleines Anwesen, das kärglichen Ertrag abwarf, daneben war er, um zusätzlich noch etwas zu verdienen, meist noch als Tiefbau-, Wald- oder Landarbeiter tätig gewesen. Im Krieg war die Wirtschaft stark zurückgegangen. Kurz vor Kriegsbeginn trug man sich mit dem Gedanken, den Ertrag der Wirtschaft durch Viehhaltung etwas zu steigern. Man hatte zwischen Scheune und einem nach Süden offenen Abhang einen etwa

3 m hohen, 2 m breiten Silo ohne bauamtliche Genehmigung gemauert, der vom Abhang aus leicht beschickt werden konnte. Auf der freien, dem Hof zugewandten Seite hat man ihn etwa 1 m hoch mit Erde zugeworfen und mit Bohlen und Stroh gedeckt. Vom Hof aus konnte man mit einer Leiter zur Höhe des Silos gelangen, in den man dann mit einer primitiven zweiten Leiter einsteigen konnte. Im Herbst 1946 wurden zwecks Aufzucht von Rindern Rübenschnitzel eingelagert, die den Silo nicht ganz zur Hälfte füllten. Die Schnitzel gärten etwas, in den warmen Vorfrühlungstagen hatte die Gärung zugenommen, bei den seit einigen Tagen erfolgten Futterentnahmen war aber niemand von Unwohlsein, Schwindel oder Atemstörungen im Silo befallen worden.

Am kritischen, föhnig-warmen Tag war man vor 8 Uhr morgens zur Feldarbeit auf einen entlegenen Acker mit einem von Kühen gezogenen Wagen aufgebrochen. Nach anstrengender Arbeit bei geringer Nahrungsaufnahme brach der Mann mit dem Fuhrwerk gegen 15 Uhr zum Heimweg auf, die Frau eilte voraus, um noch etwas Holz zu sammeln und das Vieh zu versorgen. Nach dem vorgefundenen Sammelholz muß sich Frau X. auf dem Heimweg doch erheblich körperlich erschöpft haben. Bei der Heimkehr des Mannes wurde sie noch gegen 15³⁰ Uhr im Hof beim Futterholen gesehen. Der Ehemann versorgte das Vieh und den Wagen, reinigte sich noch, begab sich auf den Hof um seine Frau zu suchen. Er fand sie nicht, auf Rufen reagierte niemand, er suchte in Garten und Scheune, stieg dann auf den offenen Silo. Hier fand er sie, am Futter liegend, leblos vor. Da er sie nicht selbst bergen konnte, rief er die Nachbarn um Hilfe. Das Futter, das starke Gärung zeigte, war mit einer schaumigen Flüssigkeitsschicht bedeckt, in der die Frau, mit einer dicken Winterjacke und Wollunterjacke bekleidet, auf der linken Körperseite neben Futtergabel und Transportfaß lag.

Beim Augenschein, etwa 36 Std nach dem Vorfall, konnte die Tatsache der starken Gärung bestätigt werden. Dabei wurde auch die „Kerzenprobe“ durchgeführt. Die Kerze erlosch etwa 1 m oberhalb des Futterspiegels, woraus man schließen kann, daß zur Zeit des Versuches die CO₂-Konzentration der Luft etwa 8% betragen hat. (Wegen der damaligen Zeitverhältnisse waren Luftanalysen nicht möglich gewesen.)

Obduktionsbefund. 47jährige, 167 cm große, pyknische, etwas früh gealterte Frau. Guter Allgemeinzustand, ausgesprochene Totenstarre, am Rücken ausge dehnte dunkelviolette Totenflecke. Hautabschürfung von Handtellergröße auf der Scheitelhöhe mit Blutung in die Galea, Schürfungen an der rechten Halsseite und am rechten Ellenbogen ohne Blutungen ins Unterhautzellgewebe. Um Mund, Nase, im Gesicht und an den Händen angetrockneter, blutig schaumiger Schleim. Schädel unverletzt, starke Hyperämie der harten, der weichen Hirnhäute und des geschwollenen Gehirnes, reichlich dunkles flüssiges Blut in den Blutleitern. Geringe Struma bei starker Hyperämie, in Hals- und Nackenmuskulatur keine Blutungen oder Verletzungen. Starke Hyperämie und Ödem der blauviolett gefärbten Lungen mit zahlreichen Pleuraekchymosen. Etwas erweitertes Herz, Herzmuskel blutreich,

ohne Besonderheiten, in Herzhöhlen reichlich dunkelviolettes, flüssiges Blut. Ekchymosen in der hinteren Coronarfurche. Große Gefäße, Kranzgefäße und Hirngefäße zart, in den Gefäßen flüssiges Blut. Cyanotische Speiseröhren, Luftröhren- und Bronchialschleimhaut, in Trachea und Bronchien blutig tingierte, schaumige Ödemflüssigkeit. Starke Hyperämie der Bauchorgane, blauviolette Leber und Milz. Nieren sehr blutreich, sonst o. B. Zungenbiß am linken Zungenrand. In Magen und Darm nur sehr wenig unauffälliger Inhalt, Schleimhaut blutreich. Rückbildung an den inneren Geschlechtsorganen. Skeletsystem unverletzt.

Die näheren Umstände des Unfallgeschehens, besonders die Besichtigung des Ortes der Auffindung der Verstorbenen, vergemeinschaftet mit den zweifelsfrei auf eine Erstickung hinweisenden Obduktionsbefunden, ließen keine Zweifel mehr darüber aufkommen, daß es sich um einen Unfall durch Ersticken in der Kohlendioxydatmosphäre des primitiven, alle Sicherungen entbehrenden Silos gehandelt hat. Die starke körperliche Erschöpfung bei föhnigem Wetter hat wohl auch den Unfall begünstigt. Die an der Leiche gefundenen geringgradigen Schürfungen und Blutunterlaufungen sind wohl bei den terminalen cerebralen Erstickungskrämpfen aufgetreten, für die auch die frische Zungenbißverletzung spricht.

Durch die Klärung war es auch möglich geworden, die anfangs schweren Verdachtsmomente gegen den Ehemann der Verstorbenen zu zerstreuen.

Die Beobachtung hat wegen der Klärung der Todesursache nicht nur forensisch-medizinisches Interesse, sie weist auch darauf hin, daß immer noch, trotz Sicherungsmaßnahmen an Siloanlagen, Vergiftungen beim Aufenthalt in solchen durch Kohlendioxyd vorkommen können.

Prof. Dr. WALTER NEUGEBAUER, Beratender Neurologe
am Landesversorgungsamt Westfalen, Münster i. W., Engelstr. 23—25

Vergiftung durch Strophoralkonzentrat

Von

WALTER NEUGEBAUER

(Eingegangen am 13. April 1960)

Die intravenöse Strophanthintherapie durch A. FRAENKEL eingeführt, ist heute aus der Behandlung Herzkranker gar nicht mehr wegzudenken. Bei akuten Kreislaufversagen und Infektionskrankheiten wird man das Strophanthin wohl kaum mehr missen können. Da das Strophanthin in 8—12 Std seine Wirkung verliert, also im Gegensatz zu Digitalispräparaten eine Kumulationswirkung nicht eintreten kann, hat sich die Dauerbehandlung Herzkranker mit Strophanthuspräparaten sehr bewährt, wozu noch hinzukommt, daß Strophanthin auch über längere Zeitabschnitte verabfolgt, meist immer die gleiche Wirkung zeigt, also auch eine Steigerung der Dosis nicht erforderlich ist. In der ersten Zeit der Strophanthinbehandlung sind auch bei Injektionen mit Traubenzucker immer wieder Todesfälle vorgekommen, doch lag dies daran, daß man damals meist 1,0 mg verabfolgt hat, eine Dosis, die bereits an oder über der Grenze der gefährlichen therapeutischen Breite liegt. Seitdem man mit kleineren Dosen 0,25—0,5 mg arbeitet, ist die Gefahr des plötzlichen Herztodes praktisch beseitigt, wobei allerdings gelegentlich bei 0,5 mg das eine oder andere Mal unliebsame, selbst bedrohliche Erscheinungen eintreten können. Bei Dosen von 0,25—0,125 mg sind für den Patienten praktisch alle Gefahrenmomente ausgeschaltet (MOESCHLIN). Es ist sicher als Fortschritt zu werten, daß die pharmazeutische Industrie nun auch die orale Strophanthinbehandlung möglich gemacht hat. Dem einsichtigen Kranken kann man sie ohne Bedenken in die Hand geben, was für Arzt und Patienten sicher viele Annehmlichkeiten mit sich bringt. Die Dosis liegt natürlich höher als bei intravenösen Injektionen, doch gehören Zwischenfälle bei oraler Verabfolgung sicher zu den Seltenheiten.

Hier soll über eine Verwechslung von Strophoralkonzentrat mit Polamidon, die zum tödlichen Ausgang führte, berichtet werden.

Patient 1912 geboren, stammt aus gesunder Familie, in der weder Geistes- noch Nervenkrankheiten vorgekommen sind.

Normale kindliche Entwicklung, guter Schulerfolg. Dann kam er zur Polizei. Seit 1936 Kriminalbeamter. Sehr guter Gesundheitszustand.

1943 kam er zu einer uniformierten Polizeieinheit. Keine Verletzungen, keine Unfälle, keine Kriegskrankheiten.

April 1945 Gefangenschaft, Anfang Mai 1945 wegen Polizeizugehörigkeit in Internierungslager überwiesen. Ende Mai 1945 nach dauerndem Aufenthalt im Freien und öfteren Durchnässungen starke Nierenschmerzen mit Nierenblutung. Allgemeinzustand schlecht.

November 1945 Lagerlazarett. Diagnose Nephritis. In dieser Zeit auch Diphtherie überstanden. Nach 3 Wochen entlassen. Zunehmende Abmagerung mit Ödembildung. Immer wieder Nierenblutungen, die jedoch nur im Revier behandelt wurden.

Anfang 1947 Lazaretteinweisung. Die Diagnose Nephritis blieb weiterbestehen. Eine Besserung konnte nicht erzielt werden.

Am 9. 5. 47 aus Internierung entlassen und in ein Krankenhaus eingewiesen, wo er unter der gleichen Diagnose bis Ende Juli 1947 verblieb. Daheim privatärztliche Behandlung. Dauernde Herz- und Nierenbeschwerden. Das Bild imponierte jetzt als Cystopyelitis. Es wurde der Verdacht einer Nierentuberkulose geäußert. Der kulturelle Nachweis gelang aber nicht. Wegen zunehmender Kreislaufschwäche Digitalisierung, die aber keinen Erfolg zeigte.

Mai 1951 Kur in Spezialbadeort. Ein Tumor wurde ausgeschlossen. Der Tuberkulosenachweis gelang nicht. Der Lungenbefund negativ. Cystoskopisch wurden allerdings kleine Granulationen an den Ostien der Harnleiter festgestellt.

Juli 1952 positiver Bakterienbefund. Es wurde stationäre tuberkulostatische Behandlung eingeleitet, die Ende August dann vom praktischen Arzt weitergeführt wurde. Wegen Kreislaufschwäche erhielt er Strophoralkonzentrat. Wegen häufiger auftretender schmerzhafter Herzanfälle wurde Polamidon verordnet.

Oktober 1952 starke Nierenschmerzen, häufig febrile Temperaturanstiege, starker Gewichtsabfall. Der 173 cm große Patient wog nunmehr 59 kg.

Am 22. 12. 52, kurz nach 20 Uhr, plötzlich heftig auftretende Schmerzattacken. Der Patient verwechselte das Medikament und nahm anstelle von Polamidon versehentlich etwa 20 Tropfen Strophoralkonzentrat. Fast schlagartig trat ein lebensbedrohliches Bild auf. Der Patient klagte über Beklemmungen in der Brust. Der sofort zugezogene Arzt fand ihn in desolatem Zustand mit totalem Herzblock vor. Alle Bemühungen des Arztes blieben vergeblich. Bald nach Eintreffen des Arztes trat Herzstillstand ein. Nach Feststellungen des Arztes ist zwischen Aufnahme des Medikamentes und dem Eintritt des Todes eine Zeit von etwa 30 min verstrichen. Die sofortigen Ermittlungen ergaben weiter, daß der Verstorbene mindestens 7,5 mg, wahrscheinlich aber 10,0 mg Strophoral zu sich genommen hatte.

Strophoralkonzentrat (C. F. Boehringer und Soehne GmbH) enthält g-Strophanthin und k-Strophanthol, und zwar in 2 Tropfen 1 mg Strophoral (nach Roter Liste). Dosierung beginnt 1—2mal 3 mg täglich, steigern bis zu höchstens 4mal 3 mg.

Da nach 8—10 Std die Wirkung abzuklingen pflegt, ist eine Kumulierung nicht zu befürchten. Durch entsprechende Dosierung kann eine gute und nachhaltige Dauerwirkung erzielt werden. Polamidon in Tropfflasche enthält in 10 Tropfen 5 mg Polamidon, je nach Lage des Falles können 5—10 mg, also 10—20 Tropfen, verabfolgt werden. Der Patient hat also bei der Verwechslung mindestens 7,5, wahrscheinlich aber 10,0 mg Strophoral zu sich genommen, wobei es zu dem bei Strophanthinvergiftung bekannten totalen Herzblock gekommen ist. Wir sehen weiter, daß auch bei oraler Strophanthinverabfolgung die Wirkung rasch eintritt.

Eine Leichenöffnung wurde, da fremdes Verschulden ausgeschlossen werden konnte, nicht veranlaßt.

Zusammenfassung

Ein 40jähriger, früher vollkommen gesunder und leistungsfähiger Mann erkrankte in der Internierung an einer Nierentuberkulose, die mit einer Myokardschädigung einherging. Er wurde mit Strophoralkonzentrat behandelt. Wegen der Schmerzen erhielt er Polamidon. Die Verwechselung der Medikamente in einem heftigen stenokardischen Anfall führte bei dem Kranken sehr rasch zu einem Herzblock, dem er auch 30 min nach Aufnahme des Medikamentes erlag. Die Beobachtung zeigt weiter, daß man auch bei oraler Strophanthintherapie die Dosis genau einhalten muß, um tödliche Zwischenfälle zu vermeiden.

Literatur

MOESCHLIN, S.: Klinik und Therapie der Vergiftungen, 2. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme 1956.

Prof. Dr. WALTER NEUGEBAUER,
Beratender Neurologe am Landesversorgungsamt Westfalen,
Münster i. W., Engelstr. 23—25

Aus der Medizinischen Klinik des Bezirkskrankenhauses Dessau
(Chefarzt und Ärztlicher Direktor: Dr. FRANZ SEEBER)

Akute Intoxikation mit dem Phenothiazinderivat Chlorpromazin

Von

JOHANNES WÜTSCHKE

(Eingegangen am 19. Mai 1960)

Seit der Einführung des Chlorpromazins (Chlp.) in die Therapie erschienen im internationalen Schrifttum zahlreiche Mitteilungen über schwere, teilweise tödliche Nebenwirkungen, die bei prolongierter Verabreichung und bei in der Psychiatrie gebräuchlichen Dosen überwiegend als Pseudo-Verschlußikterus und Agranulocytose in Erscheinung traten. Demgegenüber standen Publikationen akuter Intoxikationen durch absichtliche oder unabsichtliche Einnahme großer Mengen von Chlp. stark im Hintergrund. Inzwischen sind einige 20 Suicidversuche bzw. Vergiftungen bei Kindern bekanntgeworden. Wenn auch hierbei gewisse Gesetzmäßigkeiten bezüglich des Verlaufs gefunden werden konnten, so ließ doch die vielseitige und komplexe Pharmakodynamik des Chlp. individuell abgestufte Vergiftungserscheinungen erwarten. Tatsächlich bestätigte eine Durchsicht der ausschließlich von ausländischen Autoren mitgeteilten Suicidversuche bzw. unabsichtlichen Intoxikationen diese Erwartung. Dieser Umstand sowie der offensichtliche Mangel an entsprechenden Veröffentlichungen bzw. Übersichten im deutschen Schrifttum veranlaßten uns, einen selbst beobachteten Suicidversuch mit Chlp.¹ mitzuteilen und anschließend eine vergleichende Analyse der uns bekanntgewordenen akuten Vergiftungen anzustellen.

19jähriger Landarbeiter, Sept./Okt. 1959 ikterische Hepatitis, seit Ende 1959 Behandlung mit 3×50 mg Chlp. pro die wegen eines neuropathischen Verstimmungszustandes. Am 27. 1. 60 gegen 8.30 Uhr Suicidversuch mit 60 Tabletten Chlp. (= 1500 mg = 22 mg/kg). 30 min später Auftreten von Müdigkeit und Übelkeit sowie eines unangenehmen Erregungszustandes mit Unruhe, Angst- und Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, starkem Herzklopfen und schmerzhaften Sensationen in der Herzgegend. Krankenhausaufnahme gegen 13.45 Uhr, bis dahin Vertiefung der Somnolenz, aber noch ansprechbar, gleichzeitig schnelles Abklingen des Erregungszustandes.

Bei der Aufnahmeuntersuchung sowie später (letzte Nachuntersuchung im März 1960) stets gesundes Aussehen, gute Hautdurchblutung, kein Ikterus. Innere Organe ohne krankhaften Befund, auch neurologisch keine Besonderheiten. BKS 3/10, mäßige, aber anhaltende Leukocytose um 13200, Serumlabilitätsproben, Elektrophorese, Urin- und EKG-Befund normal.

¹ Propaphenin, VEB Deutsches Hydrierwerk Rodleben.

Als führendes *zentrales* Symptom bestand die Somnolenz fort, aus der jedoch der Patient jederzeit erweckbar war. Während seines Wachseins war er seiner Umgebung gegenüber auffallend desinteressiert, emotional stark gedämpft und leicht desorientiert. Nach Verbringen in die Horizontallage fiel er augenblicklich in tiefen Schlaf. Muskeltonus allgemein herabgesetzt, kein Tremor, keine Krampferscheinungen.

Drei Tage lang führten wir stündlich Blutdruck- Puls-, und Atemfrequenzmessungen durch, um die *peripheren* Wirkungen der Chlp.-Überdosis zu erfassen. Bei der Einweisung, d. h. $4\frac{1}{2}$ Std nach Einnahme der Tabletten RR 140/90 mm Hg. innerhalb der nächsten Stunden allmähliche Rückkehr zur Norm (120/80), die auch in den folgenden Tagen konstant erhalten blieb. Kein Kollaps, auch nicht während des mehrmaligen Aufrichtens des Patienten. Puls anfangs 95/min, auch hier nach wenigen Stunden bleibende Normalwerte zwischen 70 und 80/min. Niemals signifikante Veränderungen der Atemfrequenz und -tiefe. Axillare Temperatur in den ersten 18 Std zwischen $36,2$ und $36,8^{\circ}\text{C}$, niemals Erbrechen, Durchfall oder gehäufte Miktionen.

Selbstverständlich vorbereitete *therapeutische Maßnahmen* waren mit Ausnahme der Magenspülung, die sofort nach seiner Aufnahme vorgenommen worden war, nicht erforderlich.

Nach Durchschlafen des Einweisungstages und der darauffolgenden Nacht waren alle Symptome, insbesondere die Somnolenz, verschwunden, so daß der Patient nach wenigen Tagen entlassen werden konnte.

Bei den veröffentlichten Suicidversuchen bzw. akuten Vergiftungen mit Chlp. kamen Einzeldosen von 240 mg (MARRUBINI), 350 mg (WALLMAN), 625 mg (BEAL), 750 mg (SINHA u. MITRA, WINKELMANN), 1250 mg (MOESCHLIN), 1300 mg (VALLAT u. LEPETIT), 1500 mg (s. oben), 2500 mg (SACKS), 4500 mg (FERGUSON), 5000 mg (DOTEVALL, SPRATT u. DEAN) und 9750 mg (DOUGLAS u. BATES) zur Anwendung. In einem weiteren Fall waren 40 Tabletten unbekannter Stärke (AUBERTIN u. Mitarb.) eingenommen worden. Bei den restlichen, Zitate entnommenen Mitteilungen (FONTAN u. Mitarb., HOPKIN, LANGERON u. Mitarb., MAUCERI u. STRAUSS, SYKES) fehlten entsprechende Angaben. Fünf dieser Intoxikationen betrafen Kinder (BEAL, FONTAN u. Mitarb., MARRUBINI, SYKES, WALLMAN), die übrigen überwiegend Frauen.

Symptomatik

Die pharmakodynamisch im Vordergrund stehende *Depression des ZNS* trat bei allen Suicidversuchen in Erscheinung. Selbst nach Einnahme höchster Dosen (DOTEVALL, DOUGLAS u. BATES, SPRATT u. DEAN) kam es jedoch nur zur Ausbildung einer Somnolenz, aus der die Patienten meist erweckbar waren. Auch die von uns mitgeteilte Intoxikation mit 1500 mg Chlp. zeigte das gleiche Verhalten. Allerdings blieben in diesen wachen Phasen Desorientierung, Verwirrtheit und Desinteresse der Umgebung gegenüber vorherrschend, während ausgesprochen psychotische Symptome wie Halluzinationen (DOUGLAS u. BATES) nur selten beschrieben wurden. In Übereinstimmung mit diesen Beobach-

tungen standen Tierexperimente, bei denen selbst mit tödlichen Dosen keine Narkose erzielt werden konnte (COURVOISIER u. Mitarb.).

Abweichend von solchen auch bei hochdosierter Chlp.-Behandlung gewonnenen Erfahrungen (AYD, FLÜGEL u. BENTE, KALINOWSKY, STUHLFAUTH) vertiefte sich bei einigen Patienten die Somnolenz bis zum Koma (MOESCHLIN, SACKS, SINHA u. MITRA, VALLAT u. LEFETIT, WINKELMANN), obwohl in 4 von diesen Fällen wesentlich kleinere Dosen eingenommen worden waren. Auch 2 der Kinder befanden sich ante finem in tief komatösem Zustand (MARRUBINI, WALLMAN). Häufig war die zentrale Depression — gleichgültig ob Somnolenz oder Koma — mit einer bemerkenswerten tonischen Muskeler schlaffung wie auch in unserem Falle vergesellschaftet, mehrfach stellten sich passager Hypo- und Areflexie ein (MOESCHLIN, SACKS, SINHA u. MITRA, SPRATT u. DEAN, WALLMAN). Auch andere neurologische Störungen wie flüchtige Paresen, abnorme Pupillenreaktionen, Ataxie usw. wurden beschrieben.

Die Problematik der Pharmakodynamik von Chlp. trat besonders in den Fällen zu Tage, die *paradoxe Symptome* wie Tremor und heftige Krampfanfälle zeigten (FERGUSON, MARRUBINI, SACKS, SPRATT u. DEAN, WALLMAN). Diese Beobachtungen standen in Einklang mit den von FAZEKAS u. Mitarb. sowie LOMAS u. Mitarb. beschriebenen epileptischen Anfällen, die durch therapeutische Chlp.-Dosen auch bei einigen Patienten ohne Krampfanamnese ausgelöst wurden und die in keiner Beziehung zur Höhe der Dosis und Dauer der Behandlung standen. MAUCERI u. STRAUSS erhoben nach einem Suicidversuch mit Chlp. in dem vorher unauffälligen EEG einen Befund, der einer Epilepsie entsprach. Hier besteht offenbar Identität mit den von FLÜGEL u. BENTE erwähnten EEG-Befunden, die Patienten mit einem durch Chlp. ausgelösten parkinsonähnlichen Syndrom zeigten. Es soll sich dabei um „passagere Verhaltensweisen im Zuge eines Pendelns zwischen Reiz und Dämpfung“ handeln. Eine so ausgeprägte Stimulation gewisser Bezirke des ZNS wies unser Patient zwar nicht auf, immerhin gab er aber anamnestisch eine initiale Excitation an, die unter Umständen auch in gewissen Stadien der prolongierten Therapie mit Chlp. beobachtet werden kann.

Die Wirkung auf die peripheren Substrate des autonomen Nervensystems wies analoge Schwankungsbreiten auf, die wiederum nicht ohne weiteres mit der Höhe der eingenommenen Dosis in Beziehung gesetzt werden konnten. Beispielsweise trat die erwartete Hypotonie bei einigen Patienten, die 5000—9750 mg Chlp. zu sich genommen hatten, nur geringfügig bzw. gar nicht auf (DOTEVALL, DOUGLAS u. BATES, SPRATT u. DEAN). Ein Kind, das nach 24 Std ad exitum kam, zeigte erst ante finem einen Blutdruckabfall (WALLMAN). Andererseits wurden schon nach Einnahme von 240—2500 mg hypotone Reaktionen, zum Teil mit schweren Kollaps- und Schockerscheinungen beobachtet (BEAL, FONTAN

u. Mitarb., MARRUBINI, MOESCHLIN, SACKS, SINHA u. MITRA, VALLAT u. LEPETIT). Eine Tachykardie war mit größerer Regelmäßigkeit vorhanden, nur in einem Falle (FERGUSON) wurde eine ausgesprochene Bradykardie (40/min), verbunden mit inkompletter Atemlähmung, beschrieben. Eine solche Depression der Atmung durch Chlp., das nach RENZETTI u. PADGET die Empfindlichkeit des Atemzentrums auf CO_2 -Reize herabsetzt, fand bei 3 weiteren Intoxikationen Erwähnung (DOUGLAS u. BATES, SACKS, WALLMAN).

Gegenüber den teilweise dramatischen Symptomen an Kreislauf und Atmung trat die Hypothermie an Bedeutung zurück. Auch sie stand nicht in Relation zur Dosis, wie ihr Fehlen nach 9750 mg (DOUGLAS u. BATES) und ihr Vorhandensein nach 750 mg Chlp. (SINHA u. MITRA) anzeigte. Bei unserem Patienten war weder eine signifikante Hypotension noch Atemdepression nachweisbar, dafür waren aber eine mäßige Tachykardie und Hypothermie vorhanden. Übelkeit wurde nur in unserem Falle beobachtet, Erbrechen stellte sich infolge der experimentell und klinisch gesicherten antiemetischen Wirkung des Chlp. unseres Wissens bei keiner der hier aufgeführten Vergiftungen ein.

Ein *Pseudo-Verschlußikterus* wurde nur in einem Fall registriert (MOESCHLIN). Er scheint fast ausschließlich Ausdruck einer chronischen Intoxikation nach prolongierter Chlp.-Therapie zu sein (LOMAS u. MITARB.). Selbst nach unmittelbar vorangegangener ikterischer Hepatitis und längerer Chlp.-Behandlung wie in unserem, oben berichteten Fall blieb ein Ikterus aus. Das gleiche gilt für die *Agranulocytose*. Nach Suicidversuchen mit 9750 und 1500 mg Chlp. traten im Gegenteil anhaltende Leukocytosen (22800 bzw. 13200) auf.

Die individuell stark unterschiedlichen zentralen und peripheren Wirkungen von Chlp. ließen somit keine verlässlichen Beziehungen zur Höhe der eingenommenen Dosis erkennen. Dieses Verhalten dürfte mit den multilateralen Angriffspunkten des Chlp. und mit der jeweiligen psycho-somatischen Ausgangssituation zusammenhängen.

Therapie

Wegen der Herabsetzung der Magen-Darm-Motilität durch Chlp. und seiner guten Wasserlöslichkeit wurde mehrfach der Wert einer Magenspülung betont, die auch bei unserem Patienten vorgenommen worden war. Dem beabsichtigten Effekt scheinen jedoch infolge schneller Resorption von Chlp. (GOODMAN u. GILMAN) zeitliche Grenzen gesetzt zu sein. Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt. Die vielfach angewandten Analeptica bzw. Weckmittel haben teilweise Krampferscheinungen ausgelöst und dürften deshalb zumindest nicht in jedem Falle indiziert sein, da Chlp. ohnehin Krampfanfälle provozieren kann. Im übrigen sollte ein Erfolg solcher Maßnahmen zurückhaltend bewertet

werden, da akute Vergiftungen unabhängig von der Chlp.-Dosis teilweise ohne medikamentöse Therapie wie auch in unserem Falle überstanden wurden (DOTEVALL, VALLAT u. LEPETIT).

Zur Behebung der Hypotension und deren Folgen ist Nor-Adrenalin angezeigt, das im Gegensatz zu Adrenalin, dessen Derivaten und anderen bekannten Kreislaufstimulantien zumindest den Blutdruckabfall verringern kann (FOSTER u. Mitarb., RATSCHOW). Bei Atemlähmungen muß die Intubation bzw. Tracheotomie mit anschließender künstlicher Beatmung zur Anwendung kommen, wie dies von WALLMAN berichtet wurde. Im übrigen ist von Fall zu Fall eine symptomatische Therapie mit Antibiotica, Antiepileptica, Infusionen, Magensonden, Sauerstoff usw. betrieben worden.

Prognose

Mehrfach fand in der Besprechung kasuistischer Beiträge die vermeintlich geringe Toxizität von Chlp. Erwähnung, auf die bei einseitiger Beurteilung auch in unserem Falle hätte geschlossen werden können. Diese Annahme schien sich nicht nur auf einzelne gutartig verlaufene Suicidversuche bzw. unabsichtliche Vergiftungen, sondern auch auf die in der Therapie von geisteskranken Patienten tolerierten hohen Tagesdosen zu stützen, die in Einzelfällen bis 3600 mg (KINROSS-WRIGHT), gewöhnlich aber zwischen 150 und 600 mg betrugen. Abgesehen davon, daß therapeutische Maximaldosen erst nach mehreren Tagen einschleichender Behandlung erreicht, in mehrfach geteilten Einzeldosen verabfolgt wurden und trotzdem ernste, sogar tödliche Zwischenfälle verursachten (MEYER, STENBÄCK), standen jener optimistischen Einschätzung schwerste Verlaufsformen akuter Intoxikationen gegenüber. Darüberhinaus verliefen 3 der Suicidversuche bzw. Vergiftungen bei Kindern tödlich. Bei einer 46jährigen Frau konnte nicht ohne weiteres auf einen kausalen Zusammenhang mit dem eingenommenen Chlp. geschlossen werden, da hier der exitus letalis erst am 7. Tag infolge einer Bronchopneumonie erfolgte (SACKS). Bei den von MARRUBINI und WALLMAN mitgeteilten Vergiftungen handelte es sich jedoch um 2 Kinder im Alter von 3 und 4 Jahren, die nach Einnahme von 240 mg bzw. 350 mg nach 12 bzw. 24 Std an den Folgen der akuten Chlp.-Vergiftung verstarben. In Analogie zu der erwiesenen hohen Toxizität der Antihistaminica einschließlich einiger dem Chlp. chemisch-strukturell verwandter Phenothiazinderivate gegenüber Kindern (GOODMAN u. GILMAN, HAUSCHILD) dürfte das Chlp. die gleiche selektive Eigenschaft besitzen. Eine andere Deutung scheint die hohe Mortalität unter nur 5 Vergiftungen bei Kindern nicht zuzulassen. Die Erfahrungen der hier im Zusammenhang ausgewerteten Publikationen sollten Anlaß genug sein, die akute Intoxikation mit Chlp. ernster zu bewerten, als dies vielfach geschehen ist.

Zusammenfassung

Im Anschluß an die Mitteilung eines von uns beobachteten Suicidversuchs mit 1500 mg Chlorpromazin wird eine Übersicht über die bisher bekanntgewordenen akuten Vergiftungen gegeben. Dabei werden Probleme der Symptomatik, Therapie und Prognose aufgezeigt. Eine eingehendere Darstellung finden in diesem Zusammenhang die individuell unterschiedlichen Reaktionen, die sogar paradoxen Charakter im Sinne flüchtiger Reizzustände des ZNS annehmen können. Eindringlich wird besonders auf die unverläßlichen Beziehungen von eingenommener Dosis und toxischer Wirkung des Chlp. sowie auf dessen hohe Toxizität gegenüber Kindern hingewiesen.

Literatur

- AUBERTIN, E., C. MARTIN-DUPONT et J. TAVERNIER: Sem. Hôp. Paris **30**, 2307 (1954). Zit. nach DOUGLAS u. BATES, SACKS, SPRATT und DEAN.
- AYD, F. J.: Large doses of Chlorpromazine in the treatment of psychiatric patients. Dis. nerv. Syst. **16**, 146 (1955).
- BEAL, J. A.: Brit. med. J. **1955II**, 1620. Zit. nach DOUGLAS u. BATES, SPRATT u. DEAN.
- COURVOISIER, S., J. FOURNEL, R. DUCROT, M. KOLSKY et P. KOETSCHET: Propriétés pharmacodynamiques du Chlorhydrate de Chloro-3-(Diméthylamino-3-Propyl)-10-Phénothiazine (4560 R. P.). Etude expérimentale d'un nouveau corps utilisé dans l'anaesthésie potentialisée et dans l'hibernation artificielle. Arch. int. Pharmacodyn. **92**, 305 (1953).
- DOTEVALL, G.: Suicidförsök med Chlorpromazin. Nord. Med. **57**, 687 (1957).
- DOUGLAS, A. D. M., and T. J. N. BATES: Chlorpromazine as a suicidal agent. Brit. med. J. **1957I**, 1514.
- FAZEKAS, J. F., J. G. SHEA, W. R. EHRLMANTRAUT and R. W. ALMAN: Convulsant action of Phenothiazine Derivatives. J. Amer. med. Ass. **165**, 1241 (1957).
- FERGUSON, J. T.: Neuropharmacological agents in rehabilitation of patients with chronic mental illness. J. Amer. med. Ass. **165**, 1677 (1957).
- FLÜGEL, F., u. D. BENTE: Das akinetisch-abulische Syndrom. Dtsch. med. Wschr. **81**, 2071 (1956).
- FONTAN, VERGER, BENTEGEAT, LAPEYRE-MENSIGNAC et ESTRADE: Sem. Hôp. Paris **31**, 2255 (1955). Zit. nach DOUGLAS u. BATES, SACKS.
- FOSTER, C. A., E. J. O. O'MULLANE, P. GASKELL and H. C. CHURCHILL-DAVIDSON: Lancet **1954I**, 614. Zit. nach Dtsch. med. Wschr. **80**, 134 (1955).
- GOODMAN, L. S., and A. GILMAN: The pharmacological basis of Therapeutics. New York: Macmillan Company 1955.
- HAUSCHILD, F.: Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie. Leipzig: Georg Thieme 1956.
- HOPKIN, D. A. B.: Brit. med. J. **1955I**, 166. Zit. nach SACKS.
- KALINOWSKY, L. B.: Die neueren Entwicklungen in der amerikanischen Psychiatrie einschließlich der Psychochirurgie. Dtsch. med. Wschr. **80**, 671 (1955).
- KINROSS-WRIGHT, V.: The intensive Chlorpromazine treatment of schizophrenia. Psychiat. Res. Rep. **1**, 53 (1955).
- LANGERON, L., L. CROCCOL et D. DE SWARTE: Presse méd. **63**, 146 (1955). Zit. nach DOUGLAS u. BATES, SACKS.

- LOMAS, J., R. H. BOARDMAN and M. MARKOWE: Complications of Chlorpromazine therapy in 800 mental-hospital patients. *Lancet* **1955**^I, 1144.
- MARRUBINI, G.: *Minerva med.* (Torino) **50**, 78 (1959). *Zit. nach Med. Klin.* **55**, (6) XXXIV u. LXXIV (1960).
- MAUCERI, J., and H. STRAUSS: *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **8**, 671 (1956). *Zit. nach FAZEKAS u. Mitarb.*
- MEYER, H. H.: Die Winterschlafbehandlung in der Psychiatrie und Neurologie. *Dtsch. med. Wschr.* **78**, 1097 (1953).
- MOESCHLIN, S.: *Klinik und Therapie der Vergiftungen*. Stuttgart: Georg Thieme 1959.
- RATSCHOW, M.: Wirkungen der Phenothiazinderivate auf den Kreislauf. *Dtsch. med. Wschr.* **80**, 1234 (1955).
- RENZETTI, A. D., and W. R. PADGET: The acute respiratory effects of Chlorpromazine in Man. *J. Lab. clin. Med.* **50**, 400 (1957).
- SACKS, N. Z.: Acute Chlorpromazine poisoning. *Lancet* **1957**^{II}, 983.
- SINHA, G. B., and S. K. MITRA: A case of acute Chlorpromazine Hydrochloride poisoning. *J. Indian med. Ass.* **24**, 557 (1955).
- SPRATT, R. J., and E. F. DEAN: Unsuccessful suicide with Chlorpromazine. *Rocky Mtn med. J.* 1959.
- STENBÄCK, A.: Psykiatrisk Klorpromazinbehandling med. letalt Förlöpp. *Nord. Med.* **56**, 1622 (1956).
- STUHLFAUTH, K.: Über die kombinierte Heilschlaf- und ACTH-Behandlung des Asthma bronchiale. *Dtsch. med. Wschr.* **81**, 664 (1956).
- SYKES, W. S.: *Brit. med. J.* **1955**^{II}, 324. *Zit. nach DOUGLAS u. BATES.*
- VALLAT, J. N., et LEPETIT: *J. Méd. Bordeaux* **131**, 578 (1954). *Zit. nach DOTEVALL, DOUGLAS u. BATES, SACKS, SPRATT u. DEAN.*
- WALLMAN, I. S.: Death from Chlorpromazine poisoning. *Med. J. Aust.* **44**, 903 (1957).
- WINKELMANN, N. W.: *J. Amer. med. Ass.* **155**, 18 (1954). *Zit. nach DOTEVALL.*

Oberarzt Dr. J. WÜTSCHKE,

Medizinische Klinik des Bezirkskrankenhauses Dessau, Auenweg 38

Aus der Universitäts-Hautklinik Tübingen
(Direktor: Prof. Dr. Dr. h. c. H. A. GOTTRON)

Diphenylhydantoin-Exanthem unter dem Bilde einer infektiösen Mononukleose*

Von

H. EISSNER

Mit 8 Textabbildungen

(Eingegangen am 29. Februar 1960)

Nach Durchsicht des Schrifttums über die bei der Therapie der Epilepsie mit Hydantoin-Derivaten auftretenden Nebenwirkungen (EISSNER) soll nochmals über eine eigene Krankenbeobachtung berichtet werden.

Es handelt sich um einen 12jährigen Gymnasiasten von pyknischer Konstitution (Gewicht 44,6 kg, Größe 1,40 m). Der Vater, Berufsoffizier, und die Mutter sind gesund. Der Kranke hatte im Alter von 9 Monaten Otitis media, später Keuchhusten und Masern. Er neigte zu „Erkältungskrankheiten“. Als Schüler zeichnet er sich durch Fleiß und Können aus. Nach der 2. Pockenschutzimpfung (11jährig) trat nachts der erste *epileptische Anfall* von 3 min Dauer auf. Zunächst wurde keine Behandlung vorgenommen. Vier Wochen später folgte nachts der zweite epileptische Anfall mit tonisch-klonischen Krämpfen, Zungenbiß usw. Ein EEG im Juni 1958 (Universitäts-Nervenklinik Tübingen, Direktor: Prof. Dr. Dr. h. c. E. KRETSCHMER) ergab eine *Allgemeinveränderung* und einen engumschriebenen *Krampf focus* links parietal. Danach wurde 4 Wochen lang *Zentropil* (3mal 1 Tablette täglich) eingenommen. Der Junge wurde „gereizt und aufsässig, was nie seine Art war“. Mit dem Auftreten der psychischen Veränderungen bildeten sich im Bereich beider Wangen „rote Flecken mit Schuppung“, die sich innerhalb einer Woche über den Stamm und die Extremitäten ausbreiteten. Gleichzeitig traten Anschwellungen der Lippen und der seitlichen Gesichtsanteile, Vergrößerung der Lymphknoten am Hals und hinter beiden Ohren, sowie hohes Fieber (morgens 38,9°, abends 40,0°) auf. Der Kranke wurde mit der Diagnose *Scharlach* in die Klinik eingewiesen.

Allgemeinbefund

Der Junge machte einen schwerkranken Eindruck (oberflächliche Atmung, jedoch keine Cyanose, Kräftezustand relativ gut, Temperatur 39,5° rectal). Es besteht eine generalisierte *Lymphknotenvergrößerung*. Die Lymphknoten sind bis walnußgroß, derb, nicht mit der Umgebung verbacken und *indolent*; ihre Umgebung (z. B. im Gesicht und am Hals) ist zum Teil ödematös (Abb. 1). Dieser Befund entspricht dem sog. Nirvanogesicht, welches früher bei der 5,5-phenyläthylhydantoin-Intoxikation beschrieben wurde. *Leber* und *Milz* sind erheblich *vergrößert*. Die *Pupillen* sind *weit* bei lebhafter Licht- und Konvergenz-

* Herrn Prof. GOTTRON zum 10. März 1960 gewidmet.



Abb. 1. Submandibuläre Lymphknotenvergrößerung bei einem Arzneimittlexanthem nach Gebrauch von Zentropil



Abb. 2. Zentropil-Exanthem bei einem 12jährigen Epileptiker



Abb. 3. Ausschnittvergrößerung

reaktion. Es besteht eine *Hyperreflexie*. Im EEG (Universitäts-Nervenklinik Tübingen) sind jetzt sichere Herdzeichen *nicht* mehr vorhanden.

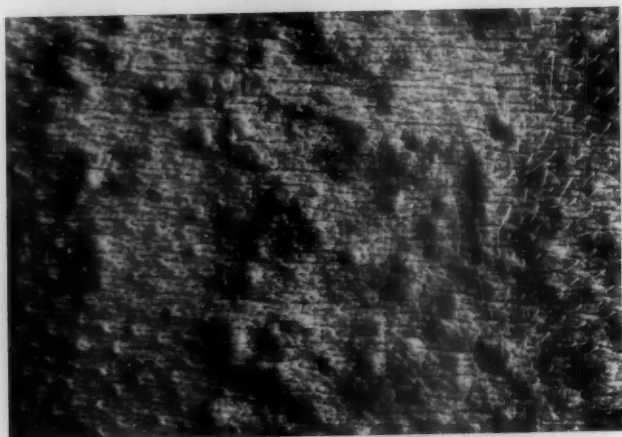


Abb. 4. Papulöse und urticarielle Efflorescenzen



Abb. 5. Dyshidrotisch-ekzematöse Veränderungen an den Händen

Psychisch fällt außer einer gewissen *motorischen Unruhe* nichts Besonderes auf.

Haut- und Schleimhautbefunde

Unter Aussparung des behaarten Kopfes, beider Hohlhände und Fußsohlen besteht an der Haut ein weitgehend generalisiertes Exanthem (Abb. 2) mit teilweise frischen, nur stecknadelkopfgroßen, follikulär



Abb. 6. Gingivahyperplasie

und parafollikulär angeordneten oder aber linsen- bis handflächen-großen, scharf und unregelmäßig begrenzten Erythemen (Abb. 2 und 3). Im Erythembereich findet man zum Teil papulöse und urticarielle Efflorescenzen (Abb. 4). Im Bereich von Brust und Bauch sind innerhalb der erythematösen Hautanteile zahlreiche Punktblutungen zu sehen. Bezirksweise — so vor allem an den Oberschenkeln — zeigen die Krankheitsherde auch morbilliformes Aussehen. Auf beiden Handrücken (Abb. 5) stehen dyshidrotisch-ekzematöse Veränderungen im Vordergrund. Die sichtbaren *Schleimhäute* sind zum Teil mitbefallen. Beide Wangenschleimhäute enthalten in den den Zähnen anliegenden Teilen punktförmige, weiter hinten bis zu den Tonsillen spritzerartig verteilte,

zum Teil sogar Linsengröße erreichende Purpura. Die Zunge ist feucht und hat himbeerartiges Aussehen wie beim Scharlach. Weiterhin liegt eine succulent erscheinende Gingivavergrößerung (Abb. 6) im Ober- und Unterkieferbereich vor. Die Rachenschleimhaut ist gerötet, die Tonsillen sind vergrößert, so daß sie sich in der Rachenmitte fast berühren. Auf Druck erfolgt keine Eiterentleerung; auch sind keine Beläge auf den Tonsillen. Foetor ex ore fehlt. Die Umgebung der äußeren Harnröhrenmündung ist gerötet. Auf der Eichel sind vereinzelte, bis linsengroße Erosionen zu sehen. Die Analschleimhaut ist o. B.

Laboratoriumsuntersuchungen

Im Ausstrichpräparat beherrschen die Lymphocyten und zahlreiche *große mononucleäre Zellen*, die im normalen Blut kaum beobachtet werden und Lympho-

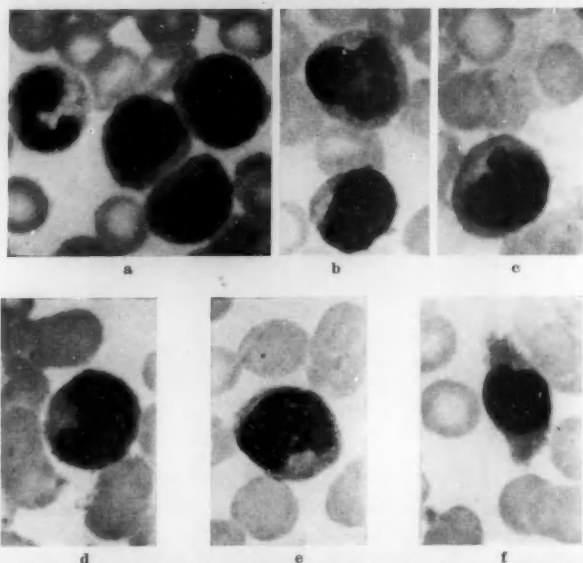


Abb. 7a—f. Mikrophotogramme von Blutaussstrichen des Kranken (von Abb. 1 bis 6) mit reticulo-histiocytären Monocyten. a mit hellem Protoplasma und azurophilen Granula, b und c mit tiefblauem Protoplasma, welches perinucleäre Aufhellungen aufweist — Polymorphie der Kerne —; d und e mit ausgesprochen nierenförmigem Kern in exzentrischer Lage — mehrere Kernkörperchen — grobe Struktur der Kerne — und f mit einer abgelösten Endothelzelle

cyten sowie Monocyten ähneln, das Bild. Ab und zu treten einige Plasmazellen, jugendliche Lymphocyten, große Lymphocyten und Reticulumzellen auf. Während des gesamten Krankheitsverlaufes besteht eine Leukocytose von 15000—26600 bei einer sehr variablen Eosinophilie von 2—18%. Ein Teil dieser mononucleären

Zellen unterscheidet sich nur wenig von echten, reifen Lymphocyten. Daneben finden sich mononucleäre Zellen, deren Protoplasmaleib größer ist als der von normalen Lymphocyten (Abb. 7). Das Protoplasma selbst ist bläulich, zumeist ohne Granula. Nur bei ganz hellem Protoplasma werden stellenweise neben Vacuolen kleinste Azurgranula gefunden. Diese Azurgranula sind zeitweise mit einer

Tabelle

Zelluläre Blutbilder	Krankheitstag					
	1.	3.	7.	13.	18.	36.
Hb.	97	93	91	91	91	93
Erythrocyten . . .	4,90 (vereinzelt basophil getüpfelt)	4,57	4,50	4,58	4,91 (vereinzelt basophil getüpfelt)	4,65
F.I.	0,98	1,02	1,01	1	0,92	1
Leukocyten . . .	16 600	26 600	16 200	13 200	12 000	11 300
Segmentkernige . .	53	46	34	28	27	49
Stabkernige . . .	6	0	3	1	1	0
Eosinophile . . .	5	13	8	15	11	5
Basophile	0,5	0	1	1	0	0
Lymphocyten . . .	21	27	34	40	51	42
Jugendliche Lymphocyten . .	0,5	2	1	0	1	0
Große Lympho- cyten	0	0	0	0	2	0
Monocyten und reticulohistio- cytäre Monocyten („Lymphoid- zellen“)	0,5 + 13	2 + 9	2 + 16	1 + 14	1 + 5	3 + 1
Plasmazellen . . .	0	1	1	0	1	0
Retikulumzellen .	0,5	0	0	0	0	0

für Lymphocyten charakteristischen Art von Höfen umgeben. Auch Zellen mit tiefblauem Protoplasma bei gleichzeitiger perinucleärer Aufhellung und Vacuolisierung sind vorhanden (Abb. 7b und c). Ganz homogenes Protoplasma, welches oft nasenförmige Ausstülpungen zeigt, ist nur bei den kleineren, echten Lymphocyten zu sehen. Die an Polymorphie reichen, meist nierenförmigen Kerne (Abb. 7b bis c) sind zum größten Teil exzentrisch gelagert, chromatinreich, dunkel und grobkörnig. Zum Teil bildet das Chromatin ein krauses Netzwerk von Strängen und Knäueln und ist deutlich vom Parachromatin abgrenzbar. In einigen Kernen dieser Zellen finden sich Nucleoli (Abb. 7d und e). Gruppenweise sind noch fast wie echte Monocyten gestaltete Zellen zu sehen, die etwas größer sind als die eben beschriebenen und einen etwas helleren Kern haben. Diese Kerne sind ebenfalls hufeisenförmig, nierenförmig, manchmal oval und leicht gelappt, so daß man auf den ersten Blick an Monocyten denkt. Es können jedoch feinste Azurgranula im Protoplasma gefunden werden. Alle bisher beschriebenen mononucleären

Zellen ergeben eine negative Peroxydasereaktion. Es handelt sich also um reticulo-histiocytäre Monocyten. Auch bei den letztgenannten Zellen ist das Protoplasma basophil und enthält, wenn auch nicht so regelmäßig wie bei den mehr wie atypische Lymphocyten aussehenden Zellen, größere und kleinere Vacuolen. Das rote Blutbild ist unauffällig. Zweimal finden sich vereinzelt basophil getüpfelte Erythrocyten.

Blutgerinnung. Zu Beginn der klinischen Behandlung fanden sich folgende Einzelwerte: Blutungszeit 1 min 27 sec, Gerinnungszeit 1 min 23 sec, Prothrombinzeit 55%, Thrombocyten 475800, Rumpel-Leede-Stauungsversuch nach 4 min positiv, Kneifphänomen nach JÜRGENS ebenfalls positiv. Gegen Ende der Behandlung wird die Blutgerinnung normal: Blutungszeit 3 min 55 sec, Gerinnungszeit 3 min 50 sec, Prothrombinzeit 98%, Thrombocyten 414200, Rumpel-Leede und Kneifphänomen negativ.

Knochenmark. Im Ausstrich des Sternalpunktates liegen keine Besonderheiten vor. Die Erythropoese ist spärlich und die Reifung unauffällig. Die Granulopoese ist dagegen gering nach links verschoben, das Reticulum ist mäßig vermehrt.

Lymphknotenpunktat. Im Ausstrich sind nur vereinzelt freie Reticulumzellen und normale Lymphocyten zu sehen.

Eine Milzpunktion wurde abgelehnt.

Weitere **Blutbefunde.** BSG zu Beginn der Behandlung 9/12, später 3/12 und gegen Ende der Behandlung 8/23. Gesamteiweiß 6,6%. Im Elektrophoresediagramm α_2 - und γ -Globulinvermehrung. Takata-Reaktion 100 mg.%. Bei der Weltmannschen Reaktion gering verkürztes Koagulationsband. Thymoltest nach MACLAGAN und Cadmiumsulfat-Trübungsreaktion nach WUNDERLY und WUHRMANN negativ. Elektrolyte: Na 300 mg.%, Cl 340 mg.%, K 20,5 mg.%, Ca 10,6 mg.%. Die Serumlipase mit 0,003 vermindert. Die saure und alkalische Serum-Phosphatase sowie der anorganische Phosphor sind normal. Serum-Eisen 82 γ %. Bilirubin 0,34 mg.%. Kreatinin war zu Beginn der Behandlung 1,57 mg.%, später 0,94 mg.%, der Harnstoff 31 mg.%, später 18,5 mg.%. L.E.-Zellphänomen negativ. Eine Blutkultur vom 2. Krankheitstage war steril, der Antistreptolysintiter mit 200 AE normal. Die heterophile Antikörperreaktion (HANGANATZU-DEICHER) ergab sowohl am Aufnahmetag als auch am 14. und 20. Krankheitstage bei einer Verdünnungsstufe von 1:8 Agglutination. Alle serologischen Reaktionen auf Lues waren negativ.

Im **Urin** war niemals Eiweiß, Zucker, Urobilinogen oder Indican nachweisbar. Das Harnsediment enthielt mehrfach Epithelien, Leukocyten und Ammoniumphosphatkristalle. Es waren keine Diazo-Körper im Harn nachweisbar. Porphyrinbestimmung nach J. BRUGSCH schwach positiv zu Beginn der Erkrankung. Gesamtporphyrine: Uroporphyrin I negativ, Uroporphyrin III, Koproporphyrin und Protoporphyrin schwach positiv. Die 17-Ketosteroidausscheidung im Harn war 6,5 mg/die.

Im **Stuhl** keine pathogenen Keime oder Wurmeier.

Der **Rachenabstrich** ergab nichts Besonderes.

Verlauf

Die Erkrankung begann nach 4wöchentlichem Gebrauch von täglich 3 Tabletten Zentropil mit *allgemeiner Schwäche* und geringem Krankheitsgefühl. Psychisch bestand eine der Umgebung auffällige „Wesensveränderung“ des Kranken. Die *ersten krankhaften Zeichen* an der Haut, die ohne subjektive Symptome (Juckreiz, Brennen usw.) einhergingen,

wurden an den Wangen — zunächst gebunden an die Follikel — bemerkt. In einem Zeitraum von 2—3 Tagen konfluerten die follikulären Krankheitsherde zu *flächenhaften Erythemen*, die sich über Gesicht, Hals, Rumpf und nach 4 Tagen schließlich auch über Arme und Beine ausbreiteten. Das Gesicht, besonders die Lippen und die Ohrmuscheln, wurden *ödematös*. Mit dem Auftreten von „Müdigkeit in den Gliedern“, *generalisierter Lymphknotenvergrößerung* und Fieber bis zu 40° änderte sich auch das Exanthem. Während dasselbe vor der Klinikeinweisung nur aus roten Flecken und Flächen bestand, also *rein scarlatiniform* war, und unter lamellöser Schuppung in der Peripherie zur Rückbildung kam, trat am 2. Behandlungstag in der Klinik — vor jeder weiteren Therapie — bei 39,7° Temperatur ein *neuer Exanthemausbruch* auf. Dabei schossen neben den alten Krankheitsherden zahlreiche neue, einzeln stehende, meist an die Follikel gebundene Herde auf, die teilweise *rein erythematös* waren, zu rascher Konfluenz und Ausbreitung auf weitere Körperbezirke neigten, oder aber teilweise als *urticarielle* und *papulöse* Efflorescenzen in Erscheinung traten. Der behaarte Kopf, die Umgebung von Mund und Nabel, die Hohlhände und Fußsohlen waren nicht mitbefallen und wurden auch im späteren Verlauf nicht mitergriffen. An Stellen mit ausgeprägtem Exanthem (Brust, Bauch und Hände) traten *Punktblutungen* und an den Händen sogar *Blasen* auf. Stärkeres Ödem war außer an den genannten Stellen (Gesicht usw.) nicht zu sehen. Parallel zu diesen Veränderungen tauchten auch die *Gingivahyperplasie*, eine „*Scharlach-Himbeerzunge*“ und *Purpura* an der Wangenschleimhaut auf. Die bereits am ersten Tage in der Klinik entstandene *generalisierte, schmerzlose Lymphknotenvergrößerung* nahm noch etwas an Intensität zu, um sich dann vom 28.—36. Krankheitstag völlig bis auf eine restierende Vergrößerung der Tonsillen zurückzubilden. Die Dauer des zweiten Exanthemschubes belief sich auf 5 Tage. Während dieser Zeit wurden Leukomycin, Ultracorten und Vitamine verabfolgt. Vor Rückbildung der Erytheme erfolgte eine *scarlatiniforme Schuppung*, die an den zuerst erkrankten Hautbezirken begann und 4 Tage dauerte. Die Oberhaut konnte in Fetzen abgezogen werden. Neue Punktblutungen waren nicht nachweisbar. Auch die Schleimhautveränderungen kamen zur Rückbildung. Das Allgemeinbefinden war o. B. Am 12. und 13. Tag der Klinikbehandlung, nach weiteren 5 Tagen ohne differente Therapie, kam es erneut zu einer *Temperatursteigerung* bis zu 40°, die 5 Tage remittierte und dann lytisch unter Behandlung mit Supracillin abfiel. Diesmal war das Allgemeinbefinden schlecht, so daß Kreislaufmittel gegeben werden mußten. An der Haut trat während der Nacht vom 12. zum 13. Krankheitstag ein *universelles Exanthem* auf, das wiederum unter *scarlatiniformer Schuppung* zum Verschwinden kam. Bei diesem Schub traten keine Punktblutungen und Schleimhautveränderungen

auf. Vom 21. Behandlungstag an war der Kranke fieberfrei. An Haut und Schleimhaut traten Erscheinungsfreiheit ein. Die Entlassung erfolgte nach 36 Tagen Klinikaufenthalt.

Im Verlauf dieser rezidivierenden Exantheme klagte der Kranke nie. Insbesondere traten weder Kopfschmerzen noch Schwindel, Erbrechen usw. auf, wie sie bei dieser Art von Überempfindlichkeitsreaktion auf-

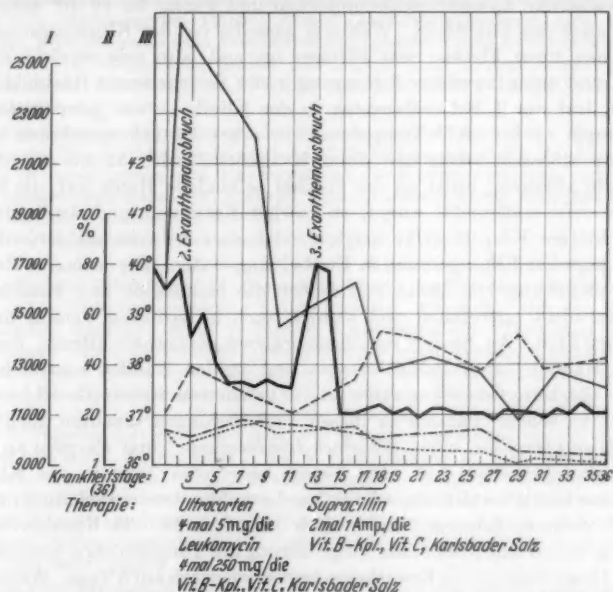


Abb. 8. Schematische Darstellung besonderer Merkmale im Krankheitsverlauf. I: Leukocytengesamtzahl (—). II: Lymphocyten (---), Monocyten und reticulohistocytäre Monocyten („Lymphoidzellen“) (— · — · —), sowie eosinophile Leukocyten (.....) in Prozent. III: Temperatur (—)

treten können. Eine Leber- und Milzvergrößerung bestand während der gesamten klinischen Behandlung.

Die Untersuchungen des Blutes standen im Vordergrund der Laboratoriumsdiagnose. Das *celluläre Blutbild* ließ mit seinen in überwiegender Zahl vorhandenen *lymphoiden* oder *monocytoiden Zellen* bei einer entsprechenden Leukocytose an eine infektiöse Mononucleose denken, zumal diese Veränderungen mit einer für das Pfeiffersche Drüsenfieber typischen, allerdings schmerzlosen, Lymphknotenvergrößerung einhergingen. Auch die mikroskopischen Befunde von Sternal- und Lymphknotenpunktat erbrachten keinen Hinweis für eine andere Erkrankung.

Während eine Lymphocytose bis zum Entlassungstag bestehen blieb, verminderten sich die Zahlen der eosinophilen Leukocyten und Monocyten in der Rekonvaleszenz. Die heterophile Antikörperreaktion blieb bei mehrfacher Prüfung konstant (Agglutination bei einer Verdünnungsstufe von 1:8). Alle übrigen Befunde waren im Bereich des Normalen.

Epikrise und Differentialdiagnose

Es handelt sich bei unserem Falle um eine Überempfindlichkeitsreaktion nach Gebrauch eines Hydantoin-Präparates bei einem 12jährigen Epileptiker mit für diese Art von Arzneimitteln wohl bekannten rezidivierenden Exanthemen, über Wochen dauernder generalisierter Lymphknotenvergrößerung, remittierender hoher Temperatur während des Exanthems, Bluteosinophilie, Vermehrung der Lymphocyten und Monocyten im Blut bei sonst unauffälligen Befunden im Sternal- und Lymphknotenpunkt und nur geringen pathologischen Veränderungen der inneren Organe und des Allgemeinbefindens. Nach Absetzen des Antiepileptikums und kurzfristiger Behandlung mit Antibioticis und Ultracortenol trat Abheilung ein.

Differentialdiagnostisch ist das vorliegende Krankheitsbild abzugrenzen, ausgehend vom Blutbefund, von der generalisierten Lymphknotenvergrößerung und der heterophilen Antikörperreaktion, gegenüber *infektiöser Mononucleose*, ausgehend von den Veränderungen an Haut und Schleimhaut, gegenüber *Erythema scarlatinosiforme recidivans* sowie *Scarlatina*.

Beim Pfeifferschen Drüsenfieber kommt es meist unter sehr unterschiedlichen Fiebererscheinungen ohne ersten Allgemeinbefund zu einer generalisierten Lymphknotenvergrößerung, die — anfangs meist *schmerzhaft* — an Hals und Nacken am ausgeprägtesten ist. Röntgenologisch findet sich oft Hilusverbreiterung als Ausdruck der auch mediastinalen Lymphknotenbeteiligung. Regelmäßig besteht Milzvergrößerung, oft Lebervergrößerung (mit wochenlanger Urobilinogenurie, GLANZMANN). Beginn der Lymphknotenvergrößerung ist mit Vorliebe die linke Halsseite. Dabei besteht gelegentlich eine Periadentitis ohne eitrige Einschmelzung, welche auf die Wangen übergreifen und so eine Parotitis vortäuschen kann. Die Größe der Lymphknoten ist sehr verschieden (erbs- bis hühnereigroß). Weiterhin besteht eine Leukocytose von 10000—30000. Wie bei anderen Viruserkrankungen (z. B. Hepatitis epidemica, Viruspneumonie usw.), die mit einer charakteristischen *lymphocytären Reaktion* einhergehen, sind auch beim Pfeifferschen Drüsenfieber im peripheren Blut zahlreiche große Lymphocytenformen mit breitem Plasmaaum und exzentrisch gelagerten, chromatinreichen und zu größerer Polymorphie (meist Nierenform) neigenden oder aber andere, mehr Monocyten ähnelnden Zellen mit hyalinem Protoplasma ohne feine Azurkörnelung, mit hellem, chromatinarmen Kernen, die ebenfalls gern Hufeisenform annehmen oder abnorme Lappenbildung zeigen, zu finden. Trotz hohen Fiebers kommt es zur Eosinophilie (GLANZMANN). Für die Abkunft dieser atypischen Zellen aus dem lymphatischen Gewebe spricht das Fehlen der Peroxydasereaktion. Obwohl Blutveränderungen wochen- und monatelang dauern können, bietet das Knochenmark keine wesentlichen Veränderungen. Die Lymphocyten fehlen gewöhnlich im Knochenmark (Literatur s. bei

HEILMEYER und BEGEMANN). Das Knochenmark und das Blutbild zeigen also keine Übereinstimmung. Als weitere Voraussetzung für die Diagnose des Pfeiffer-schen Drüsenfiebers gehört noch der Nachweis von heterophilen Antikörpern im Blutserum (PAUL und BUNNELL, HANGANATZU, DEICHER). Die bei der infektiösen Mononucleose auftretenden Exantheme sind meist rubeoliform, gelegentlich morbilliform, selten scarlatiniform. (Über Hydantoin-Schädigung und Mononucleosis infectiosa s. auch bei IPPEN.)

Das *Erythema scarlatiniforme recidivans* tritt brüsk auf, ist fleckförmig, kriecht rasch über die ganze Körperhaut. Die Röte bleibt über kürzere oder längere Zeit bestehen. Oft findet man Nachschübe während des Anfalls. Die Abschuppung erfolgt früh, immer noch bei bestehender Hautrötung und meist noch vor endgültiger Ausbreitung des Exanthems. Sie ist immer membranartig, sehr reichlich und hat selten eine gering exsudative Komponente. Die Schuppung begleitet das Exanthem. Schleimhaut- und Allgemeinerscheinungen sind gering und treten im Krankheitsbild zurück. Häufig fallen Nägel und Haare aus. Es gibt keine Nachkrankheit. Die Prognose ist durchaus günstig. Mit Ausnahme weniger Fälle wird immer Rezidivieren beobachtet. Bisher ist keine Infektiosität bekannt geworden (LAUSECKER). JULIUSBERG betont ebenfalls, daß bei *Erythema scarlatiniforme recidivans* die Haare und Nägel mitbefallen sind, selten aber die Mundschleimhaut.

Der Scharlach tritt nach einer schwankenden Inkubationszeit plötzlich mit einem stippchenförmigen Exanthem von geringer Ausbreitungstendenz auf. Die gesättigten Erytheme kommen vor allem durch neu auftretende Efflorescenzen zustande. Die Schuppung beginnt, zunächst kleieförmig, meist erst während der Rückbildung des Exanthems, später wird sie groblamellös. Außerdem erfolgt die Schuppung verhältnismäßig langsam und dauert wochenlang. Der Krankheitsbeginn ist fast immer mit schweren Allgemeinveränderungen begleitet. Dann treten Schleimhautveränderungen, Rezidive, Komplikationen und Nachkrankheiten hinzu. Schließlich sind die für Scharlach regelmäßige pathognomonischen Symptome (Angina mit regionärer Lymphknotenvergrößerung, periorale Blässe, Himbeerzunge usw.) zu nennen.

Schlußbemerkung

Die nach Gebrauch von hydantoinhaltigen Antiepileptica auftretenden Überempfindlichkeitsreaktionen beim Epileptiker sollten vom behandelnden Arzt der Schwere nach und von Fall zu Fall beurteilt werden. Die gelegentlichen Haut- und Schleimhautveränderungen nach Hydantoin-Präparaten sind noch keine Gegenindikation für die Fortsetzung der antiepileptischen Behandlung mit diesen Mitteln. Erst wenn es zum regelrechten Exanthem oder gar zu pathologischen Blutbildveränderungen im oben beschriebenen Sinne kommt, sollte ganz oder vorübergehend vom Hydantoin Abstand genommen werden. Schließlich sind uns mit den modernen hydantoinhaltigen Antiepileptika Mittel in die Hand gegeben, auf die wegen ihrer besseren pharmakodynamischen Eigenschaften gegenüber den klassischen Präparaten (Luminal, Brom usw.) nicht mehr verzichtet werden kann. Da eine Hydantoin-Überempfindlichkeitsreaktion im wesentlichen, wie alle anderen Reaktionen dieser Art, eine individuelle Intoleranz zur Grundlage hat, sollte die

antiepileptische Behandlung mit einer *einschleichenden* Dosis begonnen werden. Wie zahlreiche Schrifttumshinweise zeigen, konnten durch solches Vorgehen schwere Krankheitszustände vermieden werden. Bei längerem Gebrauch von Hydantoin-Präparaten sind regelmäßige Blutbildkontrollen und Untersuchungen der Haut und sichtbaren Schleimhäute angezeigt.

Bei dieser Gelegenheit soll noch eine Bemerkung über die sog. *Lymphoidzellen*, die auch bei unserem Kranken im Blut gefunden wurden und als vermutlich extramedulläre, reticulo-histiocytäre Monocyten angesehen werden, folgen. Seit den Beschreibungen von MICHAELIS und WOLFF über die Azurgranula im Protoplasma von Lymphocyten und v. JAGIĆ über eine Gruppe von mononucleären Leucocyten, deren Protoplasma bei Anwendung der Methylenblau-Azur-Eosinfärbegemische nicht homogen (wie bei Anwendung der Triacidfärbung) erscheint (sog. Lymphoidzellen), sind im Schrifttum zahlreiche Mitteilungen über morphologische Besonderheiten dieser Zellen erschienen. Erst kürzlich berichtete SCHARENBERG über die Beurteilung der lymphoreticulären Zellformen im Blut und beschreibt besondere mononucleäre Zellen, deren Größe großen Lymphocyten und Monocyten entspricht, vereinzelt sind sie sogar noch größer. Das Cytoplasma zeigt keine wesentliche Granulierung und ist manchmal vacuolisiert. Der Kern ist häufig exzentrisch, rund, aber auch nierenförmig oder gelappt. Die Struktur desselben erscheint oft locker und feinkörnig, sie kann aber auch dicht und grobschollig sein (Literatur bei DIECK und MÄKELT, SCHARENBERG). Diese Zellen werden bei BÉTANCÉS im normalen Blut mit 30–37%, bei Kindern (im Alter von 8–10 Jahren) mit 17–25% und bei Graviden (im 7.–9. Schwangerschaftsmonat) mit 41–49% gefunden. Auch CANELLI fand sie bei Gesunden, im Prodromalstadium der Masern mit 34%, im Exanthemstadium mit 80,5% und postexanthematisch mit 15%. Die gleichen Blutzellen sind bei Kranken mit infektiöser Mononucleose, Scharlach, Variellen, Miliartuberkulose, croupöser Pneumonie, Typhus und Paratyphus zu finden; aber auch bei Rubeolen, Virushepatitis, Mumps, Variola, Viruspneumonien, Zoster, Herpes simplex, Stomatitis ulcerosa, Monocytenangina, Erythema infectiosum, Grippe, Pertussis, Tularämie, Agranulocytose, aplastischen Anämien, Reticulosen usw. LEHNDORFF und SCHWARZ, DIECK und MÄKELT sowie THADDEA sahen mehrfache Teilungsfiguren dieser Zellen im peripheren Blut. Die meisten Autoren nehmen die Entstehung der beschriebenen mononucleären Zellen aus dem lymphoreticulären Gewebe an (s. DOWNY und STASNEY, HOVDE und SUNDBERG, KABELITZ, MOESCHLIN, SIEDE u. a.). Dabei sollen diese Blutzellen Ausdruck einer einheitlichen Reaktion dieser lymphoreticulären Gewebe sein und unreife Zellformen darstellen. Neuerdings beschäftigen sich wieder einige Autoren mit den Azurgranula der Lymphocyten (s. CLÉMENTÇON). Die Azurgranula gewinnen mit zahlreichen experimentellen Versuchen einen neuen Aspekt. Man vermutet bei den Azurgranula eine Beziehung zu den Antikörpern. Aus diesem Grunde wäre eine Vermehrung der azurgranulierten Lymphocyten bei gewissen Infektionskrankheiten verständlich. Unter anderem sind hier auch elektronenoptische Untersuchungen (Azurgranula stellen Mitochondrien dar) von BRAUNSTEINER, BESSIS u. a., sowie die phasenkontrastmikroskopischen Beobachtungen am Blut bei Hepatitis epidemica von H. G. NÖLLER interessant.

Zusammenfassung

Es wird über einen 12jährigen Epileptiker mit einer Arzneimittel-Überempfindlichkeitsreaktion nach Gebrauch von Diphenylhydantoin-

die klinisch unter dem Bilde einer infektiösen Mononucleose verlief, berichtet.

Literatur

- BESSIS, M.: Zit. bei H. BRAUNSTEINER.
 BÉTANCES, L.-M.: Contribution nouvelle à l'étude de la granulation dite azurophile. Arch. Mal. Cœur **13**, 66—75 (1920).
 BRAUNSTEINER, H.: Die Mitochondrien der Blutzellen. Wien. klin. Wschr. **63**, 183—184 (1951).
 CANELLI, A. F.: L'azurofilia nel sangue dei morbillosi. Riv. Clin. pediat. **18**, 82—87 (1920).
 CLÉMENTON, G.: Azurgranulierte Lymphocyten und ihre Beziehung zur Hepatitis epidemica. Dtsch. med. Wschr. **84**, 38—42 (1959).
 DEICHER, H.: Über die Erzeugung heterospezifischer Hämagglutinine durch Injektion artfremden Serums. I. Mitt. Z. Hyg. Infekt.-Kr. **106**, 561—579 (1926).
 DIECK, C., u. G. MÄKELT: Beitrag zur Klinik und Hämatologie der infektiösen Mononukleose. Arzt. Forsch. **6**, 487—492 (1952).
 DOWNEY, H., u. J. STASNEY: Infectious mononucleosis. Pt. II. Hematologic studies. J. Amer. med. Ass. **105**, 764—768 (1935).
 DOWNEY, H., u. J. STASNEY: The pathology of the lymph nodes in infectious mononucleosis. Folia haemat. (Lpz.) **54**, 417—438 (1936).
 EISSNER, H.: Med. Welt **1960** (im Druck).
 GLANZMANN, E.: Infektiöse Mononukleose. In Handbuch der inneren Medizin, Bd. I/1, S. 1233—1242. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1952.
 HANGANATZIU, M.: Hémagglutinines hétérogénétiques après injection de sérum de cheval. C. R. Soc. Biol. (Paris) **91**, 1457—1459 (1924).
 HEILMEYER, L., u. H. BEGEMANN: Blut und Blutkrankheiten. In Handbuch der inneren Medizin, Bd. II. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1951.
 HOVDE, R. F., and R. D. SUNDBERG: Granulomatous lesions in the bone marrow in infectious mononucleosis. A comparison of the changes in the bone marrow in infectious mononucleosis with those in brucellosis, tuberculosis, sarcoidosis and lymphatic leukemia. Blood **5**, 209—232 (1950).
 IPFEN, H.: Mesantoineschädigung und Mononucleosis infectiosa. Dtsch. med. Wschr. **84**, 683—686 (1959).
 JAGIĆ, N. v.: Über die Granulationen der weißen Blutkörperchen. Berl. klin. Wschr. **46**, 1206—1209 (1909).
 JULIUSBERG, F.: Das Erythema scarlatiniforme recidivans. In J. JADASSOHN'S Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, Bd. VII/1, S. 343—351. Berlin: Springer 1928.
 KABELITZ, H. J.: Reticulo-epitheloide Knötchen und Bildungszentren lymphoider Zellen im Knochenmark bei Mononucleosis infectiosa. Klin. Wschr. **29**, 249 bis 253 (1951).
 LAUSECKER, H.: Das Erythema scarlatiniforme desquamatosum recidivans. Arch. Derm. Syph. (Berl.) **198**, 529—548 (1954).
 LEHNDORFF, H., u. E. SCHWARZ: Das Drüsenfieber. Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. **42**, 775—888 (1932).
 MÄKELT, G.: Erfahrungen mit dem Blutleukoeytenkonzentrat. Klin. Wschr. **30**, 893—895 (1952).
 MICHAELIS, L., u. A. WOLFF: Die Lymphocyten. Dtsch. med. Wschr. **27**, 651—653 (1901).
 MOESCHLIN, S.: Die Genese der Drüsenfieberzellen (Mononucleosis infectiosa) an Hand von Drüsen-, Sternal- und Milzpunktaten. Dtsch. Arch. klin. Med. **187**, 249—268 (1941).

- NÖLLER, H. G.: Phasenkontrastmikroskopische Beobachtungen am Blute bei Hepatitis epidemica. *Ärzt. Forsch.* **6**, 185—188 (1952).
- PAUL, J. R., u. W. W. BUNNELL: The presence of heterophile antibodies in infectious mononucleosis. *Amer. J. med. Sci.* **183**, 90—104 (1932).
- PFEIFFER, E.: Drüsenfieber. *Jb. Kinderheilk.* **29**, 257—264 (1889).
- SCHARENBERG, P.: Die klinische Beurteilung der lymphoretikulären Zellformen im Blut. *Dtsch. med. Wochr.* **83**, 2296—2298 (1958).
- SIEDE, W.: Die Mononucleose bei Viruskrankheiten. *Klin. Wochr.* **27**, 649—654 (1949).
- THADDEA, S.: Die Sternalpunktion und ihre klinische Verwertung. Stuttgart: Ferdinand Enke 1943.

Dr. H. EISSNER, Universitäts-Hautklinik Tübingen

Dauerschädigung durch intrathekale Eubasinapplikation

Von

WALTER NEUGEBAUER

(Eingegangen am 13. April 1960)

Zu Beginn der Sulfonamidtherapie sind immer wieder Schädigungen, sogar tödlich verlaufende Reaktionen bei intrathekaler Anwendung des Medikamentes bekannt geworden. Man erhoffte sich, besonders bei akuten Meningitiden durch diese Applikation eine raschere und nachhaltigere Wirkung als bei oraler oder parenteraler Anwendung, doch mußte man bald feststellen, daß durch die lumbale oder cysternale Verabfolgung schwere Dauerschäden gesetzt werden, die für den behandelnden Arzt auch rechtliche Folgen nach sich ziehen. W. HEUBNER und H. ASSMANN haben 1943 die Sulfonamidschädigungen beschrieben, auch F. EICH-HOLTZ warnt in seinem verbreiteten Lehrbuch vor der intrathekalen Sulfonamidverabfolgung, diese Erkenntnisse sind nun ärztliches Allgemeingut geworden, daß man heute wohl solche Zwischenfälle nicht mehr beobachten kann. Bei Sichtung eines großen Krankengutes von Kriegsbeschädigten ist mir nur eine Beobachtung einer Cauda- und Conus-schädigung durch intralumbale Eubasinverabfolgung bekannt geworden, die insofern auch von Bedeutung ist, als wir Verlauf und Folgen in einer Zeitspanne von 19 Jahren übersehen können. In gedrängter Form soll diese Beobachtung hier mitgeteilt werden.

Vorgeschichte

Patient 1915 geboren, stammt aus gesunder Familie, in der Familie weder Geistes- noch Nervenkrankheiten. Normale Kindheitsentwicklung. Zufriedenstellende Schulentwicklung, mit 14 Jahren schulentlassen. Arbeiter, von 1937 bis 1941 im Braugewerbe tätig, mäßiger Biergenuß, keine konzentrierten alkoholischen Getränke, mäßig Nicotin, keine venerische Infektion, Wa.R. und Nebenreaktionen negativ. Mit 22 Jahren geheiratet, Ehe kinderlos. Anfangs 1941 zur Wehrmacht einberufen.

Erkrankung

Am 14. 2. 41 erkrankte er an heftigen Kopfschmerzen und Nackensteifigkeit, am 17. 2. mit der Diagnose „Meningitis“ in ein Lazarett eingeliefert. Nach 4 Lumbalpunktionen wurde bei ihm Eubasin intralumbal verabfolgt. (Menge ist nicht angegeben.) Sofort schlaffe Lähmung der unteren Gliedmaßen, Taubheit vom Nabel und Beckenkamm abwärts. Blasen- und Mastdarmlähmung. Die Meningitis war nach etwa 5 Wochen vollständig abgeklungen, die motorischen Lähmungen besserten sich etwas, bestehen blieb aber eine Reithosenanaesthesia, Hypästhesie

von der Leistengegend und vom Beckenkamm abwärts, distal an Intensität zunehmend, Berührungsempfindung erhalten, Schmerz- und Temperaturempfindung erheblich gestört. Blasen- und Mastdarm lähmung unverändert, Sexualempfindung fehlend. Erst Fehlen von Achillessehnen- und Kniescheibensehnenreflexen. Bei der Lazarettentlassung im Dezember 1941 schwerfälliges, unsicheres Gehen, bei unverändertem Sensibilitätsbefund, rechtes Bein schwächer als links, links schwächer, rechts kaum auslösbarer Kniescheibensehnenreflex, Achillessehnenreflexe fehlend. Reithosenanaesthesie unverändert. Patient klagte dauernd über reißende, heftige Schmerzen in den Beinen. Anschließend Kurbehandlung und Urlaub, darüber keine Befundberichte. Herbst 1942 Ersatztruppenteil in der Heimat zugeteilt, im Innendienst beschäftigt. 17. 11. 42 wegen heftiger reißender Schmerzen und depressiver Verstimmung in ein Fachlazarett eingewiesen. Unveränderte Reithosenanaesthesie, Blasen- und Mastdarminkontinenz, Urinieren nur unter Pressen möglich, dabei immer spontaner Stuhlabgang. Hypästhesie von Leisten- und Darmbeinkammgegend distal an Intensität zunehmend, Gang schleppend, rechtes Bein schwächer, PSR rechts nicht auslösbar, links schwach, Achillessehnenreflexe fehlend, keine Pyramidenzeichen. Furunkeln in der Anal- und Glutealgegend. Potenzstörung wegen Gefühlslosigkeit des Genitales. Am 5. 3. 43 zum Ersatztruppenteil entlassen, innendienstfähig. Oktober 1944 starke Durchfälle mit Gewichtsverlust, mäßiger Ernährungszustand, Furunkulose in Perianal- und Glutealgegend. Neurologischer Befund unverändert. Depressive Stimmungslage. November 1944 einigermaßen wieder hergestellt. Bei Kriegsende in Kriegsgefangenenlazarett, mäßiger Allgemeinzustand, etwas kreislauf-labil, an den inneren Organen sonst kein krankhafter Befund. *Neurologisch*: Sinnesorgane und Hirnnerven ohne Auffälligkeiten, keine Sprachstörungen, an oberen Extremitäten normaler neurologischer Befund, bei geringer Kraft in den Beinen gehfähig, das rechte Bein etwas schwächer, PSR rechts nicht auslösbar, links schwach, Achillessehnenreflexe fehlen, keine pathologischen Reflexe. Reithosenanaesthesie, Hypästhesie von Leistengegend und Beckenkamm abwärts, distal zunehmend, Berührungsempfindung erhalten, Schmerz- und Temperaturempfindung erheblich gestört. Blasen- und Mastdarminkontinenz, muß sich beim Urinieren wegen spontanen Stuhlabganges auf Schüssel setzen. Gedrückte Stimmungslage. Liquor ohne Auffälligkeiten. Aus formalen Gründen erst am 30. 11. 45 als „arbeitsverwendungsfähig“ entlassen.

Weiterer Verlauf

1948 (*Kurzgutachten*). Hat nach Entlassung Hilfsarbeiten verrichtet, wurde zum Lötter umgeschult, vermag diese Arbeit ohne Schwierigkeiten zu verrichten. Klagt über reißende Schmerzen, Schwäche und Gefühlslosigkeit in den Beinen,

unveränderte Miktions-, Defäkations- und Potenzstörungen. Neurologischer Befund unverändert.

Kurgutachten 1952. Im Beruf zufrieden, vermag ihn ohne Schwierigkeiten nachzukommen. Beschwerden und neurologischer Befund unverändert, psychisch gedrückt und verstimmt. Durch Kur wurde der Allgemeinzustand etwas gehoben.

Kurbefund 1955. Bei unverändert weiterbestehenden Beschwerden und unverändertem neurologischem Befund weiter im Beruf tätig. Patient ist ruhig, kontaktbereit und sachlich, durch die Kur kann der Allgemeinzustand wieder etwas angehoben werden.

Untersuchung 1959. Steht weiter in neurologischer Behandlung. Er ist berufstätig. Klagen über reißende Schmerzen, Unempfindlichkeit und Schwäche in den Beinen, Miktions-, Defäkations- und Potenzstörungen. Rasche Ermüdbarkeit beim Stehen. Unveränderter neurologischer Befund. Psychisch in keiner Weise auffällig.

Zusammenfassung

Bei der hier mitgeteilten Beobachtung war es im 26. Lebensjahr nach einer intrathekalen Eubasininjektion schlagartig zu einer Conus- und Cauda equina-Schädigung gekommen. Typisch für die Conus-schädigung sind die Reithosenaesthesia mit dissociierten Sensibilitätsstörungen, die Blasen, Mastdarm- und Potenzstörungen. Die motorischen Ausfälle an den unteren Gliedmaßen, vergemeinschaftet mit Sensibilitätsstörungen und reißenden, starken Schmerzen sind als Folgen der Cauda-schädigung zu werten. Die motorischen Störungen bildeten sich einigermaßen zurück, so daß der Patient das Gehvermögen einigermaßen wieder erlangt hat. Die Achillessehnen- sowie der rechte Patellarsehnenreflex blieben aber dauernd erloschen. Innerhalb der seit der Schädigung verflossenen 19 Jahre ist es dann bei diesem Dauerzustand, der wegen der Blasen-, Mastdarm- und Potenzstörungen sowie der unbeeinflussbaren Schmerzzustände für den Kranken eine erhebliche Last bedeutet, verblieben.

Für die Schädigung ist wohl auch die Wirkung des Lösungsmittels des Eubasins auf das Nervengewebe mitverantwortlich zu machen, worauf auch EICHHOLTZ und ZISCHKA schon hingewiesen haben.

Da dieser erhebliche Körperschaden durch einen ärztlichen Kunstfehler im Wehrdienst gesetzt worden ist, muß auch eine Berentung nach dem Bundesversorgungsgesetz erfolgen.

Die Beobachtung zeigt, daß intrathekale Sulfonamidanwendung zu irreparablen schweren Dauerschäden des Kranken führen kann, die ärztlich nicht zu verantworten und als Kunstfehler zu werten ist. Wir sollen, worauf auch H. WILD aufmerksam macht, außer Penicillin und Streptomycin in niedrigen, den Verdünnungsvorschriften entsprechenden Dosen, keine Medikamente in die Liquorräume injizieren.

Literatur

- ASSMANN, H.: Feldbeobachtungen von Meningitis und Encephalitis. Dtsch. med. Wochr. 1943, 679.
- EICHHOLTZ, F.: Lehrbuch der Pharmakologie, 5. Aufl., Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1947.
- HEUBNER, W.: Toxikologie der Sulfonamide. Dtsch. med. Wochr. 1943, 385.
- WILD, H.: Iatrogene Schäden des Nervensystems. In: Differentialdiagnose neurologischer Krankheitsbilder, herausgeg. von G. BODECHTEL, S. 717. Stuttgart: Georg Thieme 1958.
- ZISCHKA, W.: Morphologische Befunde kurz nach erfolgter endolumbalen Injektion von Eubasin und Cibazol. Wien. klin. Wochr. 1946, 225.

Professor Dr. WALTER NEUGEBAUER,
Beratender Neurologe am Landesversorgungsamt Westfalen,
Münster in Westfalen, Engelstraße 23—25

Aus dem Pharmakologischen Institut und der Toxikologischen Klinik der Universität
Florenz (Direktor: Prof. A. GIOTTI)

Bericht über die Tätigkeit der toxikologischen Klinik der Universität Florenz während der Jahre 1956—1958

**(Einige Betrachtungen über Vergiftungen durch Pilze,
Barbitursäure-Präparate, Tranquillizer, Säuren)**

Von

L. BEANI, G. PEPEU und P. F. MANNAIONI

Mit 1 Textabbildung

(Eingegangen am 31. Januar 1960)

Die bedeutende Anzahl der Vergiftungsfälle, die jährlich in die Toxikologische Klinik der Universität Florenz eingeliefert wird, das besondere klinische Interesse, das einige dieser Fälle zeigen, und das Auftreten neuer klinischer Formen infolge der Einführung moderner Heilmittel, die, wenn sie einerseits einen Fortschritt darstellen und eine erhöhte therapeutische Wirksamkeit aufweisen, andererseits die Möglichkeit neuer Vergiftungsformen schaffen, berechtigen unserer Meinung nach die Veröffentlichung eines Berichtes über die Tätigkeit der genannten Klinik während des letzten Trienniums. Wir folgen so der schon im Jahre 1917 von unserem Lehrer ALAZZI MANCINI eingeführten Praxis.

Dem Bericht über die Tätigkeit der Toxikologischen Klinik während der Jahre 1956—1958 werden einige klinische Überlegungen angeschlossen, die sich aus dem Studium des zahlreichen klinischen Materials ergeben.

Statistische Überlegungen

Der Bericht betrifft 1201 Fälle, davon 520 Frauen, 425 Männer, 256 Kinder; die große Mehrzahl stammte aus Florenz oder dessen nächster Umgebung.

Die höchste Ziffer zeigen die akzidentellen Vergiftungen, 913, die so aufgeteilt sind:

1. Toxininfektionen durch Nahrungsmittel: 414, davon 220 Männer, 144 Frauen, 50 Kinder.

2. Vergiftungen durch Pilze: 61, davon 34 Frauen, 17 Männer, 10 Kinder.

3. Vergiftungen durch Insektenstiche oder Schlangenbisse: 17, davon 9 Männer, 6 Frauen, 2 Kinder.

4. Vergiftungen infolge irrtümlicher Einnahme oder Dosierung oder durch Unfall: 418, davon 193 Kinder, 115 Frauen, 110 Männer.

Tabelle I

Vergiftungen durch	1956		1957		1958		Gesamtzahl		Todesfälle
	Unabsichtlich	Absichtlich	Unabsichtlich	Absichtlich	Unabsichtlich	Absichtlich	Unabsichtlich	Absichtlich	
Nahrungsmittel	146		138		130		414		
Pilze	11		12		38		61		4
Insektenstiche	1		4		4		9		
Schlangenbiß	3		4		1		8		
<i>Anorganische Substanzen</i>									
Säuren	8	5	2	7	9	3	19	15	6
Verschiedene Alkalien	2				3		5		
Kalilauge ¹			6		1	1	7	1	
Chlor ²	9	6	13	9	13	7	35	22	
Jod	4	3	1	4	5	3	10	10	
Kupfer	3		2		3		8		
Quecksilber	3				1	2	4	2	
Zink						2	2	2	
Arsen	2	1				1	2	2	
Schwefelkohlenstoff			1				1		1
Kohlenoxyd	30	5	16	3	30	5	76	13	
Kalium- oder Natriumcyanid	2		1				3		
<i>Organische Substanzen</i>									
Desinfektionsmittel					4		4		
Lösungsmittel	12		10		11	1	33	1	
Schuhfärbemittel	4		3		5		12		
Petroleum und Derivate	4		7		6	2	17	2	
Äthylalkohol ³	2	1	4		8	1	14	2	
Antiparasitäre Mittel ⁴	5		2		9		16		
Alkaloide	4	7	5	3	2	6	11	16	
Digitalispräparate		1						1	
Verschiedene Medikamente ⁵	17	8	32	5	27	11	76	24	
Schmerzstillungsmittel	11	14	7	14	7	18	25	46	
Sedativa	1	7	3	3		10	4	20	
Schlafmittel (Barbitursäurepräparate)	1	21		30	2	25	3	76	2
Beruhigungsmittel (neuen Typus ⁶ , Tranquillizer)		3	1	14	3	14	4	31	
Unbekannte Substanzen	2	2	3		1		6	2	
Verschiedene Substanzen häuslichen Gebrauchs	6		3		7		16		
Arzneimittel-Intoleranz	4		3		3		10		
Gesamtzahl	297	84	283	92	333	112	913	288	13

¹ Die Vergiftungsfälle mit Kalilauge werden hier getrennt angeführt, da es sich um eine nicht seltene und typische Vergiftung in unserer Provinz handelt, wo eine Kalilauge-Verdünnung („Ranno“ genannt) allgemein als Konservierungsmittel für die Oliven verwendet wird.

² Hauptsächlich Hypochlorite.

³ Nur besonders schwere Fälle oder Kinder werden in die toxikologische Klinik eingeliefert: gewöhnliche akute Alkoholvergiftungen finden keine Aufnahme.

⁴ Nur ein Fall durch Ester der Phosphorsäure (Malathion).

⁵ Pharmazeutische Präparate aus mehreren Medikamenten zusammengesetzt, weshalb eine genaue Einteilung unmöglich ist.

⁶ Die Einteilung der Beruhigungsmittel befindet sich im Text.

Die anderen Fälle, 291, davon 221 Frauen, 69 Männer und ein 12jähriges Mädchen, sind Selbstmordversuche.

In der Tabelle 1 sind die Fälle nach ihrer Ätiologie angeführt, wobei die Vergiftungsfälle, akzidentell oder freiwillig, in Gruppen geordnet sind, je nach der chemischen Substanz oder den Verbindungen, die wenn auch strukturell verschieden, eine gleiche toxische Wirkung ausüben. Der Vergleich der hier angeführten Daten mit denen den unmittelbar vorhergehenden Triennien (ABBOZZO und GENNAZZANI, ABBOZZO, BEANI und PEPEU 1955) erlaubt uns eine kritische Analyse der wichtigsten Vergiftungsursachen.

Es fällt sofort auf, daß die Toxinfektionen durch Nahrungsmittel, obwohl sie immer noch stark vertreten sind (45,3%), eine Abnahme zeigen (in der vorherigen Periode 57,8%). Unter den Betroffenen überwiegt das männliche Geschlecht, was man durch Ernährungsgewohnheiten infolge der Beschäftigung erklären kann, z. B. Mitnahme der Mahlzeit, die oft viele Stunden vor dem Genuß zubereitet wird. Auch die warme Jahreszeit spielt hier eine Rolle, wie schon ABBOZZO bemerkte, da die hohe Temperatur die Vermehrung der Keime in den schlecht konservierten Speisen fördert. Unter den individuellen Faktoren, die das Auftreten einer Toxininfektion ermöglichen, muß man besonders grobe anatomisch-funktionelle Schäden anführen, wie sie nach chirurgischen Eingriffen am Magen auftreten können. Diesen Punkt wollen wir später noch ausführlicher besprechen.

Eine Zunahme weisen die Pilzvergiftungen auf (Tabelle 2), sowie die übrigen akzidentellen Vergiftungen, die von 37,7% des vorherigen Trienniums auf 46,1% gestiegen sind.

Tabelle 2. Prozentueller Anteil der wichtigsten Ursachen akzidenteller Vergiftungen (ausgenommen die Nahrungsmittelvergiftungen)

	Dreijährige Periode	
	1953—1955	1956—1958
Irrtümliche Einnahme von Medikamenten	28,8	24,6
Kohlenoxyd	13,2	15,2
Pilze	8,5	12,2
Säuren und Alkali	8,5	8,2
Organische Lösungsmittel	6,3	6,6
Hypochlorite	6,3	6,6

Ende 1958 wurden einige Patienten eingeliefert, die infolge Genusses von *Amanita phalloides* (Knollenblätterschwamm) oder *Amanita verna* erkrankten und ohne Ausnahme daran starben; gleichzeitig beobachtete man eine besondere Zunahme der nicht letalen Vergiftungen durch andere Pilzarten, die nach Angabe der Patienten an den gleichen Plätzen und in

derselben Jahreszeit wie in den Vorjahren gesammelt worden waren und deren Genuß damals keine Beschwerden verursacht hatte. Diese Angabe in Verbindung mit der Beobachtung der starken Zunahme dieser Vergiftungen im letzten Triennium läßt den Gedanken aufkommen, daß vielleicht in der Verbreitung einiger Pilzarten eine Änderung stattgefunden hat. In dieser Beziehung erinnern wir, daß CORONEDI im Jahre 1930 Pilzvergiftungen schilderte in, wie er angab, epidemischer Form. Im Laufe weniger Tage traten an verschiedenen Orten der Umgebung der Stadt 38 Fälle auf, zum Teil durch Pilze, die von der Marktbehörde überprüft worden waren.

Die Analyse dieser Tabelle erlaubt einige Überlegungen über die Ursachen der akzidentellen Vergiftungen, denen besonders Kinder zum Opfer fallen. An erster Stelle kommt die irrtümliche Einnahme von Medikamenten in Betracht: in einer gewissen Anzahl dieser Fälle handelte es sich um fehlerhafte Dosie-

rung, meistens war aber die Einnahme durch Kinder erfolgt, die durch die bunte Zubereitung der in unbedachter Weise in ihrer Nähe gelassenen Arzneien angelockt waren. Ähnliche Erklärung findet auch ein Großteil der Vergiftungen durch Säuren, Alkali, Hypochlorite und Lösungsmittel; bei diesen fand aber auch oft eine Verwechslung der Flaschen statt mit ähnlichen, die Wasser oder andere Getränke enthielten. Bedeutend ist immer die Zahl der Kohlenoxydvergiftungen, die zum großen Teil im häuslichen Milieu auftreten und durch offene Feuer oder Gasbadeöfen verursacht sind.

Wie aus der Abb. 1 ersichtlich ist, sind die Selbstmordversuche in ständiger Zunahme: von 265 der vorherigen Periode sind sie im letzten Triennium auf 291 gestiegen. Mit 76,7% ist in dieser Gruppe das weibliche Geschlecht vertreten; in den früheren 3 Jahren 67,9%.

Während man bei den anderen Substanzen keinen großen Unterschied in den 2 letzten Jahresgruppen findet, zeigen die Vergiftungen mit den Derivaten der Barbitursäure eine deutliche Abnahme, hingegen eine Zunahme jene durch Sedativa und Meprobamate (Tabelle 3). In

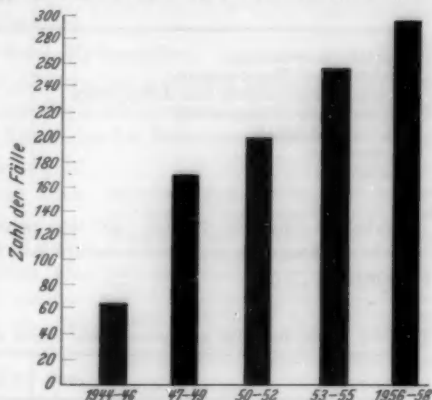


Abb. 1. Graphische Darstellung der Zunahme der Selbstmordversuche während der verschiedenen Triennien

den 76 Fällen von Barbitursäurevergiftungen wurde die Diagnose stets mittels der Parri-Reaktion durch Nachweis der Substanz im Harn gemacht (ALAZZI-MANCINI und PECCIARINI). In der Mehrzahl der Fälle gestattete die Anamnese auch das eingenommene Präparat und oft auch die Dosis festzustellen.

Tabelle 3. *Prozentueller Anteil der in Selbstmordversuchen verwendeten Substanzen*

	1953—1955 %	1956—1958 %
Barbitursäurederivate	39	26,4
Sedativa und Meprobamate	6,2	17,6
Schmerzstillungsmittel und Antipyretica	12,5	15,9
Hypochlorite (Waschmittel)	11,3	7,6
Säuren und Alkali	3,3	5,5
Kohlenoxyd	4,9	4,4
Jodtinktur	4,9	3,4

Tabelle 4 zeigt die Zahlen und den prozentuellen Anteil der verschiedenen Derivate der Barbitursäure bei den von uns behandelten Patienten.

Tabelle 4. *Zahl der Fälle und prozentueller Anteil der Derivate der Barbitursäure*

	Zahl der Fälle	Prozentueller Anteil
Diäthylbarbitursäure	16	21
Äthylphenylbarbitursäure	11	14,6
Allylmethylbutylbarbitursäure	3	3,9
Äthylisoamylbarbitursäure	3	3,9
Cykloheptenylbarbitursäure	4	5,2
Methylbutyläthylbarbitursäure	1	—

In den übrigen Fällen gelang es uns nicht genaue Angaben zu erhalten.

In 2 Fällen waren mindestens 10 g Diäthylbarbitursäure eingenommen worden, in 11 Fällen war die Menge des Derivates sicher höher als 5 g, in 25 Fällen zwischen 1—4 g. Der durchschnittliche Spitalaufenthalt dauerte 3 Tage, erhöhte sich auf 7 Tage für die 28 schweren Fälle. Diese Zahlen entsprechen denen des vorherigen Trienniums. Von den 76 eingelieferten Patienten sind 2 gestorben, 2,2% gegen 0,95% der vorherigen Periode.

Es ist klar, daß bei einer so niedrigen Zahl ein Todesfall mehr oder weniger einen bedeutenden Einfluß auf die prozentuelle Berechnung hat; es kann dies als normale statistische Schwankung gedeutet werden. Wir werden aber bei der Diskussion die Gründe anführen, die uns veranlassen, diesen wenn auch bescheidenen Unterschied mit Interesse zu betrachten.

Wir haben schon darauf aufmerksam gemacht, daß gegenüber der Abnahme der Vergiftungen durch Derivate der Barbitursäure (76 gegen 105), jene durch die neuen Beruhigungsmittel (Tranquillizer) und in geringerem Maße durch andere Sedativa (nicht Barbitursäure) zugenommen haben. Unter Beruhigungsmittel meinen wir nach BOVER und GATTI folgende Substanzgruppen:

- a) Neuroleptica oder Neuroplegica (Chlorpromazin, Reserpin),
- b) Mittel mit zentralrelaxierender Wirkung (Meprobamat),
- c) Antiphobica (Benactyzine),
- d) Ataractica (Azacyclonol, Hydroxyzine).

Die pharmazeutische Industrie hat außerdem zahlreiche Verbindungen dieser Substanzen mit Barbitursäurederivaten, mit Schlafmitteln anderen Ursprungs, mit Alkaloiden der Belladonna geschaffen.

Diese Tabelle enthält sowohl die Fälle freiwilliger wie auch akzidenteller Vergiftung.

Die Zunahme dieser Vergiftungen hängt auch davon ab, daß einige Medikamente wie Reserpin und Chlorpromazin die häusliche Pflege einiger Geisteskranken erlauben, die früher ausschließlich im Krankenhaus behandelt wurden. In mehreren Fällen ergab die Anamnese, daß die Einnahme hoher Dosen mit

Tabelle 5. Zunahme im Laufe der letzten 4 Jahre der Vergiftungsfälle durch Beruhigungsmittel und Sedativa (nicht Barbitursäurederivate)

Jahr	Zahl der Fälle durch		
	Barbitursäure-Derivate	Sedativa anderer Natur	neue Beruhigungsmittel
1955	45	1	2
1956	22	8	3
1957	30	6	15
1958	27	10	17

Selbstmordabsicht von seiten Kranker durchgeführt wurde, die von kurzem aus dem Krankenhaus entlassen worden waren.

Die durchschnittliche Dauer der Spitalpflege nach Vergiftung mit Beruhigungsmitteln war 3 Tage: kein Todesfall. Die durchschnittliche Dauer der Pflege sämtlicher in der Klinik aufgenommenen Patienten betrug 1,61 Tage und die Sterblichkeit erreichte 1,08% gegen 0,79% des vorherigen Trienniums.

Diese Zunahme findet ihren Grund in den 4 Todesfällen durch Amanita phalloides.

Bei der Überprüfung der Tätigkeit der florentinischen toxikologischen Klinik fällt die relative Konstanz der Zahl der Patienten auf: 1396 in den Jahren 1950—1952, 1126 in der Periode 1953—1955, 1201 in den Jahren 1956—1958. Während die Nahrungsmittelvergiftungen von 756 auf 498 und weiter auf 406 gesunken sind, muß man eine Zunahme der übrigen Vergiftungen vermerken.

Klinische Überlegungen

A. Vergiftungen durch Nahrungsmittel

Wie wir in der Einleitung angeführt haben, wollen wir nun einige aus unserer Erfahrung stammenden ätio-pathogenetische und therapeutische Überlegungen besprechen.

In der Gruppe der Nahrungsmittelvergiftungen haben wir eine erhöhte Empfänglichkeit der Magenresezierten gegenüber des bakteriellen und toxischen Angriffes bemerkt; in einigen Fällen hatte der Magenoperierte dieselben Speisen eingenommen wie seine Angehörigen oder Arbeitskollegen, die aber gar keinen Schaden davon trugen. Man muß daher annehmen, daß gewisse bakterielle Verunreinigungen der gewöhnlichen Speisen durch den genügend langen Aufenthalt im sauren Magenmilieu unschädlich gemacht werden. Bei einer raschen Passage der Speisen und infolge der geänderten biochemischen Lage kann offensichtlich dieser Sterilisationsprozeß nicht stattfinden und infolgedessen dürfte das Auftreten der Vergiftungserscheinungen gefördert werden. Diesbezüglich möchten wir erinnern, daß CAMPANACCI die Anwesenheit von *E. coli* im Magensaft eines Magenresezierten nachgewiesen hat.

B. Pilzvergiftungen

Unter den zahlreichen Pilzvergiftungen dieser Periode sind nach vielen Jahren wieder einige Fälle infolge Genusses von *Amanita phalloides* oder verna vorgekommen. Es ist notwendig anzugeben, daß die Diagnose durch die Anamnese gestellt wurde, indem man die Patienten durch Vorlage der Abbildungen der Pilze (BRESADOLA) jene angeben ließ, die sie gesammelt und verzehrt hatten. Der tötliche Irrtum ergab sich, wie schon auch von anderen Autoren festgestellt, durch die Verwechslung der *Amanita* mit dem Champignon, den die Patienten gewohnt waren an denselben Plätzen und in der gleichen Jahreszeit zu sammeln und der natürlich nie Vergiftungserscheinungen erzeugt hatte. Es handelte sich um Personen, die eine gewisse diesbezügliche Erfahrung besaßen und uns eine genaue Beschreibung der Pilze geben konnten.

Einen Bericht über eine Gruppe Vergiftungen durch *Amanita phalloides*, von denen 5 mit dem Tode der Patienten endeten, brachten im Jahre 1926 CORONEDI und NICCOLINI. Zahlreiche Arbeiten aus verschiedenen Ländern betreffen diese Vergiftung und die Sterblichkeit ist immer sehr hoch; in einer rezenten Zusammenstellung gibt FAZEKAS 50—75% an. Die nicht geringen Unterschiede, die wir in den verschiedenen Ausführungen über zahlreiche klinische Fälle gefunden haben, sowie einige interessante persönliche Beobachtungen bei unseren Fällen veranlassen uns, in Kürze darüber zu berichten.

Fall 1. T.G., 37 Jahre alte Frau, aß während der 2 vor der Spitalaufnahme vergangenen Tage von ihr selbst gesammelte Pilze, die der Beschreibung nach der *Amanita phalloides* entsprachen. Am Nachmittage, wenige Stunden nach dem zweiten Pilzgenuß — die Einlieferung fand am nächsten Tage statt — begannen die Beschwerden: hauptsächlich reichliches und wiederholtes Erbrechen, kein Durchfall. Bei der Aufnahme war das Allgemeinbefinden der Pat. nicht ungünstig: keine Anzeichen eines Flüssigkeitsverlustes, kein Ikterus. Ohne Befund war die Untersuchung der verschiedenen Organe und Systeme. Einziger Nachweis neben dem immer noch bestehenden Erbrechen war die hohe Pulsfrequenz (120) bei normalem Blutdruck (120/80). Die Unbeständigkeit des Kreislaufes fand am selben Abend mit dem plötzlichen Sturz des Blutdruckes (85/60), einer Beschleunigung der Herztätigkeit (130) und Verschlimmerung des Pulses eine Bestätigung. Während der Nacht trat Erregung auf, Kreislaufverhältnisse und Erbrechen blieben unverändert. Am nächsten Tage stieg die Temperatur, die bisher ungefähr normal war, auf 38° und es traten kleinblasige subkrepitierende Rasselgeräusche über der rechten Lunge auf. Während der nächsten 24 Std hörte das Erbrechen auf, der Kreislauf besserte sich — Puls 100, Blutdruck 110/60 — es traten Atemnot, gröbere Rasselgeräusche über der ganzen Lunge und blutiger Auswurf auf. Im Laufe weniger Stunden wurde der Verlauf stürmisch, und es kam zum Exitus.

Die Therapie während des 3tägigen Spitalaufenthaltes hatte den Zweck den durch das Erbrechen verursachten Wasserverlust zu ersetzen (subcutane und intravenöse Infusionen von physiologischer Kochsalz- und Traubenzuckerlösung), Herzmittel und Sympathicomimetica, Sedativa gegen Erregungszustand. Außerdem verabreichten wir Antibiotica im Verein mit der gewohnten Stütztherapie (Vitamin-komplexe und Nebennierenrindenpräparate).

Die Autopsie bestätigte den Befund eines ausgedehnten broncho-pneumonischen Herdes und ergab außerdem eine ausgesprochene fettige Entartung des Herzens, der Leber und der Nieren.

Fall 2. B.G., 69jährige Frau, zeigte im Vergleich zur vorigen, die mit ihr verwandt war, zu Beginn eine scheinbar nicht so schwere Symptomatologie, die sich auf einige Anfälle von Erbrechen während der Nacht vor der Einlieferung beschränkte. Bei der Aufnahme schien das Allgemeinbefinden ziemlich gut. Nur der Puls, klein und frequent (100/min), konnte auf eine Labilität des Kreislaufes deuten. Die ersten 24 Std vergingen ohne besondere Zeichen einer vorhandenen Vergiftung. Am nächsten Morgen entwickelte sich ein schwerer Symptomenkomplex: ausgesprochene Atemnot, Cyanose, beginnende Anzeichen eines Lungenödems, der Puls, arrhythmisch, stieg auf 136/min, während der Blutdruck bei 130/70 blieb. Unter der zur Bekämpfung des akuten Lungenödems angewandten gewöhnlichen Behandlung besserte sich der Zustand rasch. Trotzdem verschlimmerten sich in den ersten Abendstunden die Kreislaufverhältnisse, und es kam zum Exitus.

Die Behandlung war gleich wie im ersten Fall, nur wurden die Herzmittel in höheren Dosen verabreicht.

Die Autopsie ergab eine trübe fette Entartung der Organe, die aber nicht so ausgesprochen war, wie im ersten Fall. Eine schwere Arterienverkalkung, besonders der linken Coronaria zusammen mit der toxischen Herzmuskelentartung können das Auftreten der akuten Herzinsuffizienz erklären.

Fall 3. S.A., 6jähriger Junge hatte 2 Tage vor der Einlieferung 2 verschiedene Pilzarten gegessen: die eine dem Aussehen nach ähnlich der *Amanita phalloides*, die zweite, von roter Farbe, in Gruppen wachsend, wahrscheinlich *Russula*.

12 Std nach der Mahlzeit trat Erbrechen und Durchfall auf, die mit Unterbrechung bis zur Einlieferung andauerten. Das Allgemeinbefinden war nicht besonders günstig: man merkte die Anzeichen des bedeutenden Flüssigkeitsverlustes;

Sensorium getrübt, Puls klein, weich, frequent (120/min). In den folgenden Stunden trat eine bedeutende psychomotorische Erregung auf, Mydriasis, die aber auf Licht reagiert, gesteigerte Sehnen- und Hautreflexe. Während der ersten Nachtstunden wurde die nervöse Symptomatologie schwerer: es erschienen anfallsweise Drehbewegungen der Augäpfel, Kontraktur in Beugestellung der Vorderarme, carpalogische Stellung der Hände, resistenter Masseterentismus, ausgesprochene tiefe und oberflächliche Hyperreflexie, noch deutlichere Mydriasis, trübes Sensorium. Die Atmung wurde frequent und stertorös, der Puls stieg auf 140/min, die Temperatur auf 38°. Beim Verdacht eines meningo-encephalen Syndromkomplexes wurde, trotz Fehlens einer Nackenstarre und der Kernig- und Brudzinskischen Symptome, der Liquor untersucht; reduzierende Substanzen und Zellenzahl erschienen in normalen Grenzen. Während der Nacht verschlimmerte sich der Zustand: es trat wieder reichliches, braungefärbtes Erbrechen auf. Die schon am Vorabend eingesetzte Anurie wurde durch die diuretisch-hypertonische Behandlung nicht beeinflusst. Unterdessen wurde die Färbung subikterisch. Der Pat. wurde auf die Kinderklinik verlegt, wo er kurz nach der Einlieferung starb.

Die Behandlung bestand hauptsächlich in reichlicher Flüssigkeitszufuhr, Vitaminkomplexe, Antibiotica mit weitem Spektrum.

Die Autopsie ergab eine äußerst schwere fettige Entartung der Leber, dessen Aussehen dem Anfangsstadium einer akuten gelben Leberatrophie ähnelte. Herz und Nieren waren ebenfalls von einer schweren Entartung betroffen. Am Hirn fand man keine Anzeichen einer Entzündung sondern nur ein schweres Ödem.

Fall 4. N.I., 46jährige Frau, hatte während der 2 Tage vor der Einlieferung Pilze verzehrt, nach ihrer Angabe „Champignon“ (*Psalliota campestris*) und *Amanita ovoidea* (Eier-Wulstling). Die Beschreibung dieser Pilze entsprach dem Aussehen der *Amanita phalloides*.

Auch diese Pat. hatte keinen Durchfall, sondern nur Erbrechen, das viele Stunden nach der letzten Mahlzeit aufgetreten war. Der Allgemeinzustand war bei der Aufnahme nicht besorgniserregend: Puls rhythmisch und kräftig (90/min), Blutdruck 110/60, Abdomen bei der Untersuchung schmerzfrei. Aber schon am Abend bei andauerndem Erbrechen zeigte sie ein fortschreitendes Schwächegefühl und klagte über Schmerzen in der Leber- und Magengegend. Am nächsten Morgen zeigte sich das gleiche Bild, dazu stellte sich eine deutliche Verminderung der Harnsekretion ein. Am nächsten Tage besorgte uns das Wiederauftreten des Erbrechens und die weiter bestehende geringe Diuresis, die am Abend vollkommen aufhörte. Der Puls stieg unterdessen auf 105/min. Blut-Stickstoff 1,38^g/₁₀₀, Zucker 1,38^g/₁₀₀, Natrium 119,55 mÄqu., Kalium 3,937 mÄqu. Nach 24 Std griff man, da die Anurie weiter bestand, zur künstlichen Niere. Bei Beginn des künstlichen Kreislaufs war der Puls arrhythmisch, 130/min, der Blutdruck 110/60, Blut-Stickstoff erhöht 4,21^g/₁₀₀. Dieser sank 2 Std nach Beginn des Verfahrens auf 2^g/₁₀₀, aber die Atemnot verschlimmerte sich und es trat ein akutes Lungenödem auf, das die Pat. rasch zum Tode brachte.

Die Behandlung war in diesem Falle noch intensiver als in anderen Fällen; es wurden hypertonische Traubenzuckerinfusionen intravenös verabreicht, dazu Periston N, ACTH, Cortisonpräparate und Leberschutzmittel in reichlichen Mengen. Außerdem versuchten wir, nach der Angabe französischer Autoren (LIMOUSIN und PETIT), die Therapie nach LIMOUSIN, und zwar die Verabreichung per os eines Breies aus rohem Hirn und Magen von Kaninchen zum Zweck einer Verhinderung der Absorption der Toxine infolge ihrer Bindung an den Brei.

Wenn wir die Symptomatologie dieser 4 Fälle im Zusammenhang mit dem anatomisch-pathologischen Befund berücksichtigen, gelangen wir zum Schluß, daß diese Vergiftungen durch *Amanita phalloides* oder

Amanita verna verursacht worden sind. Der wichtigste Befund war die degenerative Parenchymerkrankung, die je nach Individuum einen verschiedenen Charakter aufwies und vorwiegend Leber, Niere und Herz betraf. Beim 2. Fall hat das Bestehen einer schweren arteriosklerotischen Coronarerkrankung das Ende beschleunigt, bevor noch die Zeichen des Leber- und Nierenschadens klar werden konnten, während beim 1. Fall der ausgedehnte bronchopneumonische Herd, der durch die Antibiotica nicht beherrscht werden konnte, die schon infolge der degenerativen Herzmuskelerkrankung labilen Kreislaufverhältnisse noch erschwerte.

Fall 4 erscheint dagegen als Schulfall. Während des 4tägigen Spitalaufenthaltes konnte man die Nierenerkrankung bis zur Anurie verfolgen: in diesem Falle muß man als Todesursache ausschließlich die toxische Wirkung der *Amanita*-Gifte auf das glomerulo-tubuläre System annehmen. Fall 3 zeigte eine komplexe nervöse Symptomatologie erregt-deliranten Typus und außerdem eine Steigerung der oberflächlichen und Sehnenreflexe. In diesem Falle handelte es sich um die nervöse Form der Vergiftung durch *Amanita phalloides*, die häufiger bei Kindern vorkommt und sich durch die tetanischen Muskelkrämpfe charakterisiert, die den Patient infolge Atmungsstillstand zum Tode bringen können (SCHURER).

In den anderen Fällen haben wir weder Zeichen einer zentralen Schädigung noch Hypoglykämie nachweisen können. Nach WIELAND und WIELAND sollen die α -Amanitine bei den Ratten eine Hyperplasie der β -Zellen und eine Atrophie der α -Zellen des Pankreas verursachen; dieser histologischen Veränderung soll die Hypoglykämie, die beim vergifteten Menschen beobachtet wurde, zuzuschreiben sein. Diese Hypoglykämie, die anscheinend gegenüber einer Behandlung mit Traubenzucker sehr resistent ist, könnte als ein wichtiger Mit-Faktor für das Auftreten der präterminalen zentralen Erregung angenommen werden. Wir müssen auch bedenken, daß die von uns reichlich intravenöse verabreichte hypertonische Zuckerlösung die eventuelle Hypoglykämie verdeckt haben könnte.

C. Barbitursäurevergiftungen

Die Sterblichkeit infolge Barbitursäurevergiftung erreichte 2,6%, eine Anzahl die sich sehr der von MOESCHLIN angegebenen (2,3%) bei 1300 Vergiftungsfällen nähert.

Ein Fall aus unserer Klinik, der letal endete, zeigte ein typisches Bild von Resistenz gegenüber den Antibiotica und erscheint uns wegen seiner Komplexität und der sich ergebenden Probleme von einem gewissen Interesse. Solche Fälle werden nun häufig aus der allgemeinen Medizin und Chirurgie gemeldet.

Fall: F. D. 57jährige Frau hat ungefähr 1 Std vor der Einlieferung 8g Somnifen (Diäthylaminsalz der Diäthyl- und Allylisopropylbarbitursäure) eingenommen. Bei

der Untersuchung zeigt sich eine Vergiftung mittlerer Schwere, die aber eine Magenspülung unmöglich macht. Kurz darauf stellt sich Erbrechen ein und infolge der unkoordinierten Reflexe die Einatmung eines Teiles des Erbrochenen. Am 2. Tage erhöht sich die Temperatur und das Koma wird tiefer trotz der sofort nach der Aufnahme begonnenen intensiven analeptischen Therapie. Puls 130/min, Blutdruck 110/60. Das Auftreten einer Asymmetrie der Reflexe läßt an einen intrakraniellen Gefäßschaden denken, der aber durch das Ergebnis der Lumbalpunktion nicht bestätigt wird. Hingegen zeigt sich ein Hirnödem. Das Koma, begleitet von hohem Fieber, dauert bis zum 5. Tag an, das Fortbestehen der Asymmetrie der Reflexe veranlaßt uns ein EEG anzufertigen, um eventuelle Zeichen eines Herdes zu finden. Es ergibt eine diffuse Rindenhyperaktivität vom Reiztypus mit prä-epileptischen Zacken. Reaktionen auf Licht, Schmerz und Anruf sind negativ. Nach intravenöser Darreichung von 50 mg Cardiazol und 5 mg Pikrotoxin wird die Reaktion auf akustischen Reiz positiv. Die ununterbrochene tracheo-bronchiale Toilette und die Sauerstoffbehandlung genügen nicht, die Atmungsverhältnisse zu bessern, die durch eine diffuse rechtsseitige Bronchopneumonie erschwert werden. Am 5. Tage wendet man die Eiserne Lunge an, und es ergibt sich sofort eine eklatante Besserung des Allgemeinbefindens und die Pat. kommt zu sich. Vom 6. Tage an gehen die Vergiftungserscheinungen zurück und verschwinden vollständig am 10. Tage, während die Bronchopneumonie und das hohe Fieber weiter bestehen. Am 10. Tage, während Pat. gut orientiert war und sich selbst ernähren konnte, trat plötzlich infolge kardiozirkulatorischen Kollapses im Anschluß an einer neuen Erhöhung der Temperatur der Tod ein. Die in diesem Falle durchgeführte Therapie entsprach der in einer vorherigen Schrift angegebenen (BEANI und PEPEU 1956) und kann kurz zusammengefaßt werden: intensive analeptische Behandlung mit Cardiazol und Pikrotoxin bis zum Erwachen der Patienten, Sauerstoff, Herzmittel und Sympathicomimetica; Erhaltung des hydrosalinischen Gleichgewichtes und einer möglichst reichlichen Diurese. Beim Auftreten von Infektionserscheinungen antibiotische Behandlung. Im besprochenen Falle bekam Pat. vom 2.—9. Tage 1 g täglich Chloramfenicol intramuskulär und 200 mg Akromycin alle 4 Std intramuskulär; an Stelle des Akromycins vom 5. Tage an Terramycin mittels intravenöser Infusion; am 9. Tage Vulkamycin und Bronchoeyllin; dazu reichliche Mengen Vitamine.

Die Vergiftung war ziemlich schwer aber am 5. Tage überstanden, und der Allgemeinzustand der Patientin ließ eine vollkommene Genesung erhoffen. Das hohe Fieber während des ganzen Krankheitsverlaufes war in diesem Falle nicht allein als Folge der Störung der Temperaturzentren zu deuten, da es sonst beim Aufhören des Komas, wie es gewöhnlich geschieht, gefallen wäre, sondern auch durch das Auftreten der Lungeninfektion verursacht. Dies war die Folge des Eindringens des erbrochenen Mageninhaltes in die Luftröhre und der verminderten lokalen Resistenz infolge der Zellschädigungen durch die hohe Menge der Barbitursäure. Der letale Ausgang muß mit der Antibiotikaresistenz der Bakterienflora des Lungenprozesses erklärt werden, da der Tod infolge Kreislaufkollapses bei hoher Temperatur eintrat, während die Patientin sich schon selbst ernähren konnte und die Zeichen der Vergiftung verschwunden waren.

D. Tranquillizer-Vergiftungen

Im Laufe der letzten 3 Jahre sind 35 Vergiftungsfälle durch Tranquillizer von uns behandelt worden (Tabelle 5). Diese Vergiftungen bilden

ein neues Kapitel der Toxikologie und zeigen eine sehr verschiedenartige Symptomatologie, wie aus den folgenden Krankengeschichten ersichtlich ist:

1. L.T., 50jährige Frau, die an hohem Blutdruck und Hyperthyreoidismus leidet, nimmt ungefähr 5 g Meprobamat und einige Tabletten eines Schlafmittels von komplexer Zusammensetzung ein. Der während der Nacht auftretende Verwirrungszustand veranlaßt die Verwandten, sie in die Klinik einzuliefern. Bei der Aufnahme findet man einen psychomotorischen Erregungszustand, der sehr einem Alkoholrausch ähnelt. Pupillen-, Sehnen- und Hautreflexe normal. Blutdruck 160/110. Wird einer einfachen Entgiftungsbehandlung unterworfen und am 3. Tage entlassen.

2. M.I., 70jährige Frau, mit hohem Blutdruck, rechte Seite gelähmt infolge überstandener Hirnthrombose. Hat 3 g Meprobamat und einige Tabletten eines Reserpinpräparates eingenommen. Bei der Aufnahme: komatöser Zustand, Blutdruck 90/60, Miosis, Hautreflexe sind vorhanden. Nach einigen Spritzen Pikrotoxin und Cardiazol wacht Pat. im Verlauf von wenigen Stunden auf, ist ruhig, gut orientiert und kann genau Menge und Art der eingenommenen Mittel angeben. Am nächsten Tage ist sie ebenfalls ruhig und orientiert; Blutdruck 165/90. Am 3. Tage tritt plötzlich eine Änderung auf: Pat. verweigert die Speisen und die Behandlung, ist verwirrt; ein hinzutretender schwerer psychomotorischer Erregungszustand veranlaßt ihre Verlegung auf die psychiatrische Abteilung.

3. C.A., 45jährige Frau wird aus einem Provinzspital wenige Stunden nach Einnahme eines Reserpin und Chlorpromazin enthaltenden Präparates eingeliefert, nachdem man eine Magenspülung ausgeführt hatte. Die Anamnese gibt hohen Blutdruck an. Bei der Untersuchung: ausgesprochene Schlafsucht, Reflexe träge, Pupillen miotisch, Durchfall, Blutdruck 110/70, Puls 70. Bekommt während der ersten 2 Std 2 Ampullen Amphetamin. Am 2. Tage tritt ein leichter Zustand psychomotorischer Erregung auf, die Pupillen bleiben miotisch, Blutdruck 115/75. Am 3. Tage verschwindet der Erregungszustand, Pupillen werden normal, der Blutdruck steigt auf 135/100. Pat. wird 2 Tage später geheilt entlassen.

4. T.D., 3jähriges Mädchen, hat 5 Std vor der Aufnahme 150 mg Fargan eingenommen. Nach einiger Zeit trat Schläfrigkeit auf, die durch plötzliches Aufwachen unterbrochen wurde, dem ein Verwirrungszustand folgte. In diesem Zustande wird sie aufgenommen. Bei der Untersuchung: charakteristischer somnolenter Zustand im Widerspruch mit der psychomotorischen Erregung, dem Weinen und Verwirrung. Unkoordinierte Bewegungen von atetotischem Typus, Babinski vorhanden, abwesend die tiefen Reflexe. Nach 12 Std sind alle diese Erscheinungen verschwunden.

5. S.G., 17jähriges Mädchen, ist wegen Geisteskrankheit in häuslicher Pflege. Hat 9 Tabletten eines Luminal (je 0,2 g), Chlorpromazin (je 0,05 g) und Promethazin (je 0,05 g) enthaltenden Präparates eingenommen. Ungefähr 2 Std später fällt sie in einen tiefen Schlaf. Bei der Aufnahme findet man ein oberflächliches Koma bei spontaner Beweglichkeit und erhaltenen Reflexen, Hypertonie der oberen Gliedmaßen, Miosis, Blutdruck 130/80, Puls 140. Während der Nacht verschlimmert sich trotz der analeptischen Behandlung der Zustand, es tritt Atemnot und ausgesprochene Cyanose auf bei 160 Puls. Eine intravenöse Infusion von Novocain beherrscht die Tachykardie, während die Atmungsdepression durch die Eisenerne Lunge und durch Sauerstoffzufuhr überwunden wird. Am 3. Tage ist Pat. außer Gefahr.

Die Symptomatologie der akuten schweren Vergiftung durch Meprobamate ist gekennzeichnet durch schweres Koma, Muskelhypotonie, Fehlen der Reflexe, niederen Blutdruck und öfter Miosis. Es bestehen

darüber zahlreiche Berichte in der Literatur (MARRUBINI; POWELL, MANN und KAYE; JACOBZINER und RAYBIN 1958a, b; SCOTT); auch wir hatten die Gelegenheit derartige Beobachtungen in unserer Klinik zu machen. Im allgemeinen ist das Meproamat weniger toxisch als die Barbitursäurederivate und tödlich sind erst Mengen über 10 g bei Mangel einer Therapie (POWELL, MANN und KAYE). Wir haben die Krankengeschichten 1 und 2 angeführt, um zu zeigen, wie geringe Dosen Meproamat an Stelle von Schläfrigkeit und Depression einen Erregungszustand erzeugen können ähnlich wie bei kleinen Dosen Barbitursäure. Man muß aber auch in Betracht nehmen, daß die beschriebenen Fälle auch andere Substanzen, wenn auch in kleinen Mengen, mit zentraler Wirkung eingenommen hatten.

Während der letzten Jahre sind zahlreiche akute Vergiftungen durch Phenothiazinderivate beschrieben worden, tödliche Fälle sind bisher nur wenige bekannt geworden (MARRUBINI). Die Symptome sind: Koma, niedriger Blutdruck, Fehlen der Reflexe, manchmal Miosis, Tachykardie. Bei einigen Fällen haben wir beobachten können, daß auch relativ hohe Dosen (1–5 g) nur eine sehr leichte Symptomatologie erzeugen. Bei Kindern dagegen können auch geringe Mengen, wie neulich JACOBZINER und RAYBIN (1958a) bestätigten, schwere Krankheitserscheinungen hervorrufen, so in unserem Falle 4, der durch eine toxische Psychose und durch eine komplexe extrapyramidale Symptomatologie charakterisiert war. Die Störung in der Regelung des Muskeltonus war auch im Fall 5 nachzuweisen, bei dem außerdem eine schwere Tachykardie auftrat. In diesem Falle dürfte die hohe Dosis Luminal in der Zusammensetzung des Heilmittels eine ausschlaggebende Bedeutung für die Schwere der Erscheinungen gehabt haben. Bei der Behandlung der Vergiftungen durch Tranquillizer ziehen wir, bei Mangel schwerer Atmungsstörungen, das Amphetamin vor wegen seiner andauernden, milden Reizwirkung auf das Nervensystem, eine Wirkung die sich auch auf den suprabulbären Hirnabschnitt ausdehnt.

E. Säuren- und Alkalienvergiftungen

Wie aus Tabelle 1 ersichtlich ist, sind die Vergiftungen durch Säuren und Alkalien diejenigen die am häufigsten den Tod verursachen. Wenn dieser nicht wenige Stunden nach der Einnahme infolge Magenperforation oder Blutung eintritt, wird der Verlauf durch die Narbenbildung, besonders in der Speiseröhre, kompliziert. In beiden Fällen ist der Verlauf im Beginn infolge des reflektorischen Schocks und der furchtbaren Schmerzen dramatisch. Im Laufe der letzten Jahre wurden Versuche angestellt, diesen Verlauf durch Anwendung der Cortisonpräparate zu mildern (MOLLIĆA; SHOBEŁ). Die Fähigkeit dieser Hormone, den bindegewebigen Ausgang der Verletzungen zu hemmen, dürfte einer Stenose der Speiseröhre vorbeugen.

Da unsere Erfahrungen mit Cortison nicht besonders günstig waren, sind wir zum corticotropen Hormon (ACTH) übergegangen und haben ein Präparat mit verzögerter Absorption gewählt. Die beschränkte Zahl der Fälle und die Unmöglichkeit die Menge der Säuren und Alkalien, die eingenommen wurden, festzustellen, erlaubten uns noch nicht ein sicheres Urteil über diese Behandlung abzugeben. Wir haben aber den Eindruck einer äußerst günstigen Wirkung sowohl auf den Schock, wobei objektiv und subjektiv der Zustand der Patientin sich rasch bessert, als auch auf die Verletzungen, die in kürzerer Zeit mit weniger Neigung zur Stenosenbildung heilen. In allen Fällen haben wir sofort ziemlich hohe Dosen ACTH gleichzeitig mit reichlichen Mengen Vitamin C und weiter Antibiotica verabreicht ohne jemals unerwünschte Folgen zu beobachten. Wir wollen 2 Beispiele anführen:

1. G. G., 27jährige Frau, hat 2 Std vor der Einlieferung 2 Schlucke Salzsäure eingenommen. Herz- und Kreislaufverhältnisse sind befriedigend, Abdomen weich, Pat. klagt über heftige retrosternale Schmerzen, die bei Schluckversuchen noch heftiger werden. Ausgedehnte Verätzungen im Munde und Rachen. Man beginnt sofort die Behandlung mit ACTH; 24 Std nach der Aufnahme sind die Schmerzen stark vermindert, die Schleimhautverletzungen mit scharfen Rändern und reinem Grunde, das Schlucken ist wieder möglich und verursacht nur geringe retrosternale Schmerzen. Am 3. Tage ist die Epithelisierung der Wunden schon ziemlich fortgeschritten. Nach einer Röntgenaufnahme, die keine Narbenbildung im Verdauungstrakt nachweist, wird Pat. nach 7tägigem Spitalaufenthalt geheilt entlassen. In diesem offensichtlich leichtem Falle haben wir 30 E ACTH täglich verabreicht.

2. M. B., 46jährige Frau, hat während der Nacht eine unbestimmte Menge Salzsäure eingenommen. Wird am Morgen eingeliefert mit schwerem Schock, mit ausgedehnten Verätzungen im Munde und Rachen und ausgesprochener Spannung der Magengegend. Schlucken ganz unmöglich. Während des Tages bleibt der Herz- und Kreislaufzustand besorgniserregend. Nach 24 Std hat sich der Schock gegeben, die abdominelle Spannung hat, trotz der gesteigerten Schmerzen, bedeutend nachgelassen. Es besteht ein Erregungszustand, auf den die angewandten Sedativa keinen Einfluß haben. Die Besserung schreitet vor und am 4. Tage sind die Verletzungen schon gereinigt und es beginnt die Reepithelisierung. Das Schlucken ist weniger schmerzhaft, die Magenschmerzen sind verschwunden. Die Röntgenkontrolle, 8 Tage nach der Aufnahme, ergibt eine gute Passage der Speiseröhre, ein normales Bild der Magenschleimhaut und der Darmperistaltik.

Schlußfolgerung der klinischen Überlegungen

Die Betrachtung unserer Vergiftungsfälle kann folgendermaßen zusammengefaßt werden:

1. Patienten die eine partielle oder totale Magenresektion überstanden haben, zeigen eine besondere Empfänglichkeit für alimentäre Toxinfektionen, da sie eine verminderte Resistenz gegenüber den Angriffen der Keime, auch wenn diese in geringer Zahl vorhanden sind, besitzen.

2. Die Möglichkeit einer plötzlichen Änderung in der Verbreitung der Giftpilze, so daß früher ungefährliche Gebiete Herde zahlreicher, auch tödlicher Vergiftungen werden können. Außerdem können leicht Pilze

der Art *Champignon* (*Psalliota campestris*) mit tödlichen Pilzen (*Amanita*) verwechselt werden, gegen die jede Behandlung versagt.

3. Das Auftreten von Antibiotica-resistenten Keimen stellt uns vor das Problem der Behandlung der bronchopneumonischen Komplikationen im Verlaufe der Vergiftungen durch Barbitursäurepräparate. In der letzten Zeit haben wir bessere Resultate dank der Anwendung reichlicher Dosen von Sulfonamiden erzielt, die wir intravenös verabreichten.

4. Die akute Vergiftung durch Tranquillizer und nicht Barbitursäure enthaltenden Schlafmittel ist im Begriff die akute Barbitursäurevergiftung zu ersetzen und weist ein weniger schweres Krankheitsbild mit einer günstigeren Prognose auf. Dieses Mittel von Typus Meprobramat oder Phenothiazin können, außer der oft beschriebenen depressiven Symptomatologie, auch mitunter schwere Verwirrungs- und Erregungszustände erzeugen mit Störungen des Muskeltonus und der Motilität, wobei sich eine sehr unklare und unerwartete Symptomatologie entwickelt, selbst bei nicht sehr hohen Dosen des Mittels.

5. Die Verabreichung reichlicher Dosen des corticotropen Hormons bei Vergiftungen mit starken Säuren oder Alkalien erweist sich sehr vorteilhaft sowohl was den Allgemeinzustand betrifft, als auch mit Rücksicht auf den weiteren Verlauf der Verätzungen des Mund- und Rachenraumes sowie der Speiseröhre.

Zusammenfassung

Es werden die 1201 freiwilligen und akzidentellen Vergiftungsfälle, die während der 3jährigen Periode 1956—1958 in der Toxikologischen Klinik der Universität Florenz behandelt worden sind, vom statistischen und klinischen Standpunkt geprüft und Mittel und Ursachen der Vergiftungen besprochen. Die betreffenden Zahlen werden mit jenen der früheren Perioden verglichen.

Die Überprüfung bietet die Gelegenheit einige Fälle von besonderem klinischen Interesse zu beschreiben und einige klinische und therapeutische Überlegungen über Vergiftungen durch Nahrungsmittel, *Amanita phalloides*, Barbitursäurederivate, Tranquillizer und starke Säuren anzuführen.

Literatur

- ABBOZZO, G.: Klinisch-toxikologische Zusammenstellung der Vergiftungsfälle in Florenz im Triennium 1950—1952. *Arch. Toxikol.* 14, 435 (1953).
 ABBOZZO, G., e E. GENNAZZANI: Dati statistici clinico-tossicologici raccolti in Firenze negli anni 1938/39. *Arch. ital. Sci. farmacol.* 3, 250 (1951).
 AIAZZI-MANCINI, M.: Dati statistici clinico-tossicologici raccolti in Firenze nel triennio 1917—1919. *G. Clin. med.* 1, 25 (1921).
 AIAZZI-MANCINI, M., e E. PECCIARINI: La reazione colorimetrica al cobalto di W. Parri per la identificazione dei barbiturici nelle urine e in altri liquidi organici. *Biochim. Terap. sper.* 26, 3 (1931).

- BEANI, L., e G. PEPEU: L'attività della clinica tossicologica dell'università di Firenze nel triennio 1953—1955. *Lavoro Umano* 8, 168 (1955).
- BEANI, L., e G. PEPEU: Osservazioni in margine a un caso di grave intossicazione da luminal. *G. Clin. med.* 37, 456 (1956).
- BOVET, D., e G. L. GATTI: Introduzione farmacologica all'impiego dei tranquillanti e dei neurolettici in clinica psichiatrica. *Clin. ter.* 13, 475 (1957).
- BRESADOLA, G.: Funghi mangerecci e funghi velenosi. Museo di Storia Naturale 1954.
- CAMPANACCI, D.: Clinica e fisiopatologia del gastrorescato da malattia ulcerosa. Soc. Ed. Universo-Roma 1955.
- CORONEDI, G.: Avvelenamento da funghi autunnali in forma epidemica. *Riv. Clin. med.* 30, 3 (1929).
- CORONEDI, G., e P. M. NICCOLINI: Osservazioni cliniche e sperimentali sull'avvelenamento da amanita verna. *Riv. Clin. med.* 27, 793 (1926).
- FAZEKAS, I. G., u. A. JAKOBOWITZ: Tödliche Pilzvergiftung (*Amanita phalloides*) bei einem Kind, mit besonderer Berücksichtigung der histologischen Veränderung. *Arch. Toxikol.* 16, 146 (1956).
- JACOBZINER, H., and H. W. RAYBIN: Briefs on accidental chemical poisonings in New York City. *N.Y. St. J. Med.* 58, 3163 (1958a).
- JACOBZINER, H., and H. W. RAYBIN: Adult suicide attempts by poisoning. *N.Y. St. J. Med.* 58, 3326 (1958b).
- LIMOUSIN, H.: Le traitement de l'intoxication par le champignon veneneux. *Sem. Hôp. Paris* 35, 827 (1959).
- LIMOUSIN, H., et G. PETIT: Essai thérapeutique au cours des intoxications par l'amanite phalloïde. *Bull. Acad. Méd. (Paris)* 107, 698 (1932).
- MARRUBINI, G.: Avvelenamento mortale da clorpromazina. *Minerva med. (Torino)* 50, 78 (1959).
- MOESCHLIN, S.: Schlafmittelvergiftungen. *Schweiz. med. Wschr.* 89, 181 (1959).
- MOLICA, V.: Trattamento delle esofagiti corrosive con ACTH e cortisone. *Arch. ital. Otol.* 66, 383 (1955).
- POWELL, L. W., G. T. MANN and S. KAYE: Acute meprobamate poisoning. *New Engl. J. Med.* 259, 716 (1958).
- SCOTT, P. A.: Severe hypotensive crises following treatment with meprobamate. *Arch. intern. Med.* 100, 484 (1957).
- SHOBEL, H.: Zur Therapie der akuten Speiseröhrenverätzungen unter besonderer Berücksichtigung der Hormonbehandlung. *HNO (Berl.)* 7, 193 (1959).
- SHURER, I.: In MOHR L. STAHELIN: *Handbuch der inneren Medizin*, S. 719. Berlin: Springer 1910.
- WIELAND, I., and O. WIELAND: Chemistry and toxicology of the toxins of *Amanita phalloides*. *Pharmacol. Rev.* 11, 87 (1959).

Dr. L. BEANI, G. PEPEU e P. F. MANNAIONI,
Istituto di Farmacologia e Clinica Tossicologica della Università,
Viale Morgagni 65, Firenze (Italian)

Aus den Forschungslaboratorien der CIBA Aktiengesellschaft, Basel
Pharmazeutische Abteilung

Toxikologie und Pharmakologie eines neuen systemisch wirksamen Insektizids der Phosphorsäureester-Reihe, Phosphamidon(2-Chlor-2-diäthylcarbamoyl-1-methylvinyl- dimethylphosphat)

Von

R. JAQUES und H. J. BEIN

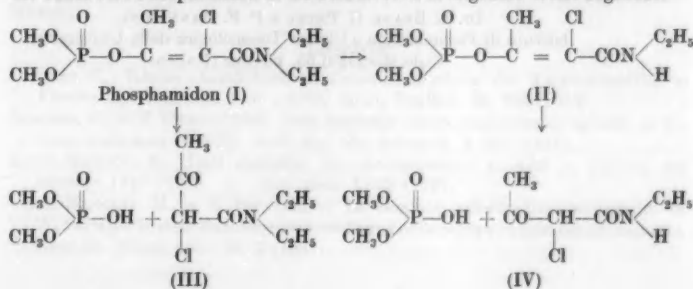
Mit 4 Textabbildungen

(Eingegangen am 12. Mai 1960)

Die als Pflanzenschutzmittel verwendeten Phosphorsäureester besitzen sehr unterschiedliche physikalisch-chemische Eigenschaften, die — neben ihrem Verhalten gegenüber enzymatischen und nicht enzymatischen Abbauprozessen — unter anderem auch ihre Anwendungsform beeinflussen. Neben Phosphorsäureestern, die als Fraß-, Einatmungs- oder Kontaktgifte verwendet werden, sind in neuerer Zeit auch Vertreter dieser Körperklasse aufgefunden worden, die im Gegensatz zu den bereits genannten insofern etwas Neuartiges darstellen, als sie nach Begießen der Wurzeln oder Benetzen der Blätter mit Leichtigkeit in den Saftstrom wachsender Pflanzen aufgenommen werden und sich in den Pflanzen unter Bevorzugung der Zonen raschen Wachstums verteilen. Diese Eigenschaft ermöglicht eine systemische Einwirkung und damit die Bekämpfung saugender Schädlinge.

Im folgenden wird über toxikologische und pharmakologische Eigenschaften eines solchen systemischen Schädlingsbekämpfungsmittels, Phosphamidon, berichtet. Da für die praktische toxikologische Beurteilung eines derartigen Insecticides nicht nur dessen eigene Toxizität, sondern auch die Giftigkeit der in der Pflanze nachweisbaren Metaboliten und Spaltprodukte von Bedeutung sind, wurden auch diese untersucht.

Nach den Befunden der Wissenschaftlichen Laboratorien für Pflanzenschutz der CIBA wird Phosphamidon in der Pflanze etwa in folgender Weise abgebaut:



Die noch toxische Verbindung II wird in der Pflanze wesentlich rascher abgebaut und ist zudem chemisch labiler als Phosphamidon selbst. Als Phosphamidon-Präparat wurde durchgehend das technische Produkt (90%-Wirkstoff) verwendet in der Überlegung, daß — da unter anderem keine Isomeren denkbar oder nachgewiesen sind — das für die Zubereitung der Handelsform verwendete Material und nicht die Reinsubstanz für eine toxikologische Beurteilung maßgebend ist (s. Diskussion). Die Verbindungen II, III und IV wurden als Reinsubstanzen untersucht.

Die Verbindungen sind physikalisch-chemisch folgendermaßen charakterisiert:

I = 2-Chlor-2-diäthylcarbamoyl-1-methylvinyl-dimethylphosphat: farbloses, praktisch geruchloses Öl; Siedepunkt (Sdp.): 120—123°; Dampfdruck bei 145° C: 0,67 Torr, bei 24° C: etwa 10⁻⁴ Torr; schwer flüchtig; in jedem Verhältnis mischbar mit Wasser, Alkoholen, Estern, Äthern, Ketonen und aromatischen Kohlenwasserstoffen.

II = 2-Chlor-2-äthylcarbamoyl-1-methylvinyl-dimethylphosphat: farbloses Öl mit gleichen Lösungseigenschaften wie I.

III = α -Chloracetessigsäurediäthylamid: Sdp. 85° C.

IV = α -Chloracetessigsäureäthylamid: Sdp. 91—92,5° C.

Methodik

A. Akute Toxizität

I. Phosphamidon. Als Versuchstiere dienten a) männliche Albino-Mäuse im Gewicht von 16—24 g, b) männliche Albino-Ratten im Gewicht von 125—180 g und c) Kaninchen beiderlei Geschlechts mit einem Körpergewicht von 1,3—1,7 kg. Lösungsvermittler war in allen Fällen außer für die intravenöse Applikation an der Maus reines Propylenglykol. Für intravenöse Injektionen an der Maus wurden Propylenglykol-Lösungen von Phosphamidon kurz vor Gebrauch (15 min) mit Wasser im Verhältnis 1:9 gemischt. Die Injektionsvolumina wurden für alle Applikationsarten und Dosen konstant gehalten; sie betrugen bei der Maus 0,1 ml/10 g, bei der Ratte 0,1 ml/100 g und beim Kaninchen 1 ml/kg. Die perorale Verabreichung geschah in allen Fällen mittels Magensonde.

Für die Ermittlung der Toxizität bei Applikation auf der Haut wurde eine Technik gewählt, die bewußt eine Verletzung des Hautintegumentes durch mechanische und chemische Epilation vermeidet: Männliche Mäuse wurden in einem engen Drahtkäfig vertikal fixiert. Der aus dem Käfig heraushängende Schwanz wurde in 5- bzw 20%ige Lösungen von Phosphamidon in Isopropanol während 1 Std eingetaucht und nach beendigtem Kontakt mit lauwarmem Seifenwasser sorgfältig gereinigt. Die Oberfläche des eingetauchten Schwanzstückes betrug im Durchschnitt 5,5 cm² (berechnet nach der Formel $\pi \cdot r \cdot s$); die durchschnittliche Körperoberfläche der verwendeten Mäuse wurde unter Benutzung der Formel $k \cdot \sqrt[3]{g^2}$ und der Rubnerschen Konstante k für Maus = 11,4 mit 89 cm² ermittelt. Damit betrug unter den gewählten Versuchsbedingungen die Oberfläche des mit Phosphamidon benetzten Schwanzstückes rund $\frac{1}{16}$ der Körperoberfläche.

Zur Ermittlung der Giftigkeit von Phosphamidon-Aerosolen wurden Ratten in eine Glaskammer gesetzt, durch die das Aerosol mit gleichmäßiger Geschwindigkeit hindurchgeleitet wurde (Methodik des „constant flow“). Phosphamidon wurde in Konzentrationen von 5 oder 10% (gemischt mit Propylenglykol 50 Teile, Glycerin 5 Teile, Wasser 45 Teile) in einem Vollglaserstäuber unter konstantem Druck von 0,6 Atm. mit Luft versprüht. Vor Einleitung in die Beobachtungskammer wurde das Aerosol durch Zentrifugalbeschleunigung an scharfen Winkeln von größeren Tropfen befreit. Die maximale Expositionsdauer betrug 90 min.

Unter Verwendung der manometrischen Technik von AMMON wurde ferner die Cholinesterase (ChE)-Hemmwirkung von Phosphamidon in vitro während wechselnden Einwirkungszeiten ermittelt. Als Pseudo-ChE-Quelle diente Pferdeserum ohne Konservierungszusätze, als echte ChE frischer Rattenhirnbrei. Acetylcholinchlorid bildete das Substrat; Endkonzentration: $m/100^*$.

II. Verbindungen II, III und IV. Von den Verbindungen II, III und IV wurden an Ratte und Maus die akuten peroralen Toxizitäten ermittelt.

Alle Tiere wurden während 7 Tagen nach einer einmaligen Applikation beobachtet.

B. Subakute Toxizität

I. Phosphamidon. Die subakute Giftigkeit von Phosphamidon wurde an zwei Tierarten, Ratte und Kaninchen, bei verschiedenen Applikationsarten untersucht. Gruppen von je 5 männlichen Ratten im Anfangsgewicht von 120–223 g erhielten peroral während wechselnden Zeitperioden $1/10$ oder $1/100$ der akuten LD_{50-100} . Am 3.–21. Tag nach Versuchsbeginn wurden die Tiere der einzelnen Versuchsgruppen mit Äther getötet zur hämatologischen und eingehenden histologischen Untersuchung verschiedener Organe wie Herz, Leber, Lunge, Niere, Nebenniere und Darm sowie zur Bestimmung der Cholinesterase (ChE)-Aktivität in Hirn und Serum. Weitere Gruppen von je 5 männlichen Ratten im Gewicht von 125–180 g erhielten wiederholt täglich subcutan $1/4$ bzw. $1/10$ der akuten LD_{50-100} . Je 3–5 Kaninchen im Körpergewicht von 1,3–1,7 kg erhielten fortgesetzt täglich peroral $1/4$, $1/10$ oder $1/20$, ferner intravenös $1/4$ oder $1/10$ der jeweiligen akuten Letaldosis. Die während des Versuchs gestorbenen oder nach Versuchsende getöteten Kaninchen wurden sezziert; Herz, Lunge, Leber, Niere, Nebenniere und Darm dieser Tiere wurden zudem histologisch untersucht.

II. Verbindungen II, III und IV. Die Verbindungen II, III und IV wurden an der Ratte unter gleichen Bedingungen wie Phosphamidon auf ihre subakute Toxizität bei subcutaner oder peroraler Zufuhr geprüft.

C. Pharmakologische Untersuchungen

Die pharmakologischen Untersuchungen umfaßten:

1. Blutdruck- und Atmungseffekt am mit Urethan narkotisierten Kaninchen sowie an der mit Dial-Urethan (Dial CIBA) narkotisierten Katze.

2. Wirkung auf isolierte Organe wie Froschherz, Kaninchendünndarm, Meerschweinchenuterus, Blutegelpräparat nach FÜHNER.

3. Prüfung auf Anticurarewirkung: Aufhebung einer durch Curare erzeugten Hemmung der neuromuskulären Reizübertragung (N. ischiadicus, M. gastrocnemius) an der mit Dial-Urethan narkotisierten Katze.

4. Antidotversuche mit Atropin oder Pyridin-2-aldoxim-methyljodid = P_2AM (KEWITZ; KEWITZ und WILSON; WILSON; WILSON, GINSBERG und MEISLICH; WILSON und MEISLICH) an der mit Phosphamidon vergifteten Maus.

Ergebnisse

A. Akute Toxizität

I. Phosphamidon. a) *Perorale und parenterale Applikation.* Die an Maus, Ratte und Kaninchen bei verschiedenen Applikationsarten ermittelten Giftigkeitswerte für Phosphamidon sind in den Tabellen 1a

* Alle Cholinesterase-Bestimmungen wurden von Prof. W. SCHULER durchgeführt, wofür wir ihm zu Dank verpflichtet sind.

Tabelle 1a. Akute Toxizität von Phosphamidon an verschiedenen Tierarten

Anzahl getötete Tiere/Anzahl verwendete Tiere für die jeweilige Applikationsart. — Perorale Applikation per Magensonde. — Die unterhalb der Linie (—) aufgeführten Dosen bewirkten entweder bei allen oder nur bei einzelnen Tieren Symptome einer cholinergischen Übererregung (fasciculäre Muskelzuckungen, Zittern, Speichelfluß, Krämpfe usw.).

Dosis mg/kg	Maus		Ratte		Kaninchen	
	p.o.	i.v.	p.o.	s.c.	p.o.	i.v.
1			0/6			
3		0/6	0/6	0/6		
5	0/6	0/3				
7	0/6	12/12	0/6	0/6		
10	4/9	12/12	1/6	0/6		0/3
20	9/9					0/2
30			5/6	5/6	0/3	2/2
40				6/6		
50			6/6			
70					2/2	

und b zusammengestellt. Es geht daraus hervor, daß Phosphamidon an der Maus in der Regel etwas giftiger ist als an der Ratte und an dieser wohl etwas toxischer als am Kaninchen. Unter vergleichbaren Bedingungen durchgeführte Versuche zeigen, daß Phosphamidon an Maus und Ratte etwa die gleiche Giftigkeit wie Parathion besitzt, während z. B. Systox an beiden Tierarten etwa doppelt so giftig ist wie Phosphamidon.

Die Vergiftungssymptome an Maus, Ratte und Kaninchen bestanden aus den für phosphororganische Cholinesterasehemmer typischen Zeichen einer Übererregung des cholinergischen Systems: fasciculäre Muskelzuckungen, Dyspnoe, Speichelfluß, Tränenfluß (an der Ratte besonders eindrucklich in Mischung mit dem Protoporphyrin-haltigen Sekret der Harderschen Drüsen), Defäkation, Harnabgang; ferner mit subletalen und letalen Dosen Krämpfe vorwiegend tonischer Art. Der Tod erfolgte bei akutem Vergiftungsverlauf bei den genannten Tierarten durch Atemstillstand.

b) Cutane Applikation. Die nach cutaner Applikation von Phosphamidon-Verdünnungen an der Maus erhobenen Befunde verdienen besondere Betrachtung: Bei einstündigem Kontakt mit 5%iger Lösung wurden weder während des Kontaktes noch nach der Entnahme aus dem

Tabelle 1b

		LD ₅₀	LD ₅₀₋₁₀₀
Maus	peroral	13	20
	intravenös	6	7
Ratte	peroral	20	30—50
	subcutan	26	30—40
Kaninchen	peroral	—	70
	intravenös	—	30

Käfig äußerlich erkennbare Vergiftungssymptome beobachtet. Nach einstündigem Kontakt mit 20%iger Lösung traten bei einem Teil der Mäuse 30—45 min nach Beendigung des Versuches schwache Symptome in Form von feinschlägigem Tremor und erhöhter Schreckhaftigkeit auf. Diese Erscheinungen verschwanden jedoch wieder innerhalb kurzer Zeit (1—2 Std). Wurden Mäuse verwendet, deren Schwanzhautoberfläche durch Bisse verletzt oder durch leichtes Reiben mit Glaspapier auf-

geritzt worden war, so traten innerhalb der Kontaktzeit — auch mit 5%iger Lösung — schwere zum Tode führende Intoxikationen auf. Dies war auch der Fall, wenn die Wirkstoff-Lösungen der Schwanzwurzel entlang in die Analgegend gelangten. Ähnliche Befunde wie mit Phosphamidon wurden unter vergleichbaren Bedingungen auch mit Parathion erhoben. Nach Applikation von 20%iger Parathionlösung waren die cholinergischen Symptome eher stärker als mit Phosphamidon; vor allem traten sie mit größerer Latenz auf und hielten durchschnittlich länger an. Cutane Applikation von 5%iger Parathionlösung führte zu keinen äußerlich erkennbaren Vergiftungssymptomen.

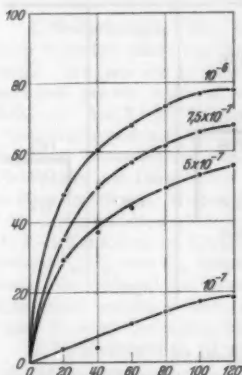


Abb. 1. Hemmwirkung von Phosphamidon auf Serum-Cholinesterase (Pferdeserum). Die Abbildung zeigt unter anderem deutlich, daß der Hemmeffekt mit den Konzentrationen von $5 \cdot 10^{-7}$ (g/ml) bis $1 \cdot 10^{-6}$ rasch eintritt und nach 1 Std nur noch relativ wenig weiteranstiegt

c) Giftigkeit von Phosphamidon als Aerosol. Ratten, die während 90 min einem Aerosol ausgehend von 5%iger Phosphamidon-Lösung ausgesetzt waren, zeigten nur während der Exposition eine vorübergehende leichte Dyspnoe, die durchschnittlich 15—20 min nach Versuchsbeginn auf-

trat und in den weiteren 10 min trotz fortgesetzter Exposition abklang. Bemerkenswerterweise waren sämtliche Fliegen, die sich gleichzeitig in der Beobachtungskammer befanden, bereits nach 6 min in Rückenlage. Wenn der Phosphamidon-Gehalt der Spray-Lösung auf 10% erhöht wurde, traten neben einer ebenfalls vorübergehenden Dyspnoe zusätzlich fasciculäre Muskelzuckungen und vereinzelte Würgebewegungen auf (55—63 min nach Beginn der Exposition). Alle 5 eingesetzten Ratten zeigten innert 2—4 Std nach Beendigung des Versuchs keine äußerlichen Vergiftungssymptome mehr.

d) Cholinesterase-Hemmung. Bei einstündiger Einwirkungsdauer wurde die I_{50} von Phosphamidon für Hirn-ChE mit $7 \cdot 10^{-5}$ (g/ml) und für Serum-ChE mit $5,8 \cdot 10^{-7}$ ermittelt. Abb. 1 zeigt den zeitlichen Ablauf der Hemmwirkung verschiedener Konzentrationen von Phosphamidon auf Serum-ChE.

II. Perorale Giftigkeit der Verbindungen II, III und IV. Die akuten Toxizitäten der Verbindungen II, III und IV bei peroraler Applikation an Maus und Ratte sind in der nachfolgenden Tabelle 2 zusammengefaßt.

Verbindung II bewirkte an beiden Tierarten die typischen Symptome einer cholinergischen Übererregung. Die Verbindungen III und IV erzeugten erst in Dosen über 500 bzw. 1000 mg/kg uncharakteristische Symptome in Form von erschwerter Atmung, Apathie und Abkühlung. Nach letalen Dosen von Verbindung IV gingen Mäuse und Ratten an zunehmendem Stupor mit deutlicher Unterkühlung innert 2–6 Std zugrunde.

B. Subakute Toxizität

I. Phosphamidon. Ratten, die während 14 bzw. 21 Tagen täglich peroral $1/10$ bzw. $1/100$ der akuten LD_{50-100} erhielten, zeigten im Vergleich zu den mit Propylenglykol behandelten Kontrollen keine Störungen der Körpergewichtszunahme. Auch in der behandlungsfreien einwöchigen Nachbeobachtungsperiode war die Körpergewichtszunahme gegenüber derjenigen der Propylenglykol-Kontrollen unverändert. Bei keinem der eingesetzten Tiere konnten während der gesamten Behandlungsdauer Symptome einer cholinergischen Übererregung beobachtet

Tabelle 2. Akute perorale Toxizität von Verbindung II–IV

	Maus		Ratte	
	LD_{50}	LD_{50-100}	LD_{50}	LD_{50-100}
Verbindung II	15	25	25	30
Verbindung III		Ø 1000		Ø 3000
Verbindung IV	750	1000	700	1000

Ø Bei der angegebenen Dosis von allen eingesetzten Tieren vertragen. Alle Dosen in mg/kg.

werden. Die Cholinesterasen zeigten folgendes Verhalten: Bereits 24 Std nach einer einmaligen peroralen Applikation von 3 mg/kg Phosphamidon (etwa $1/10$ LD_{50-100}) wurde eine schwache Hemmung der Hirn- und Serum-ChE ermittelt (12–14%). Bei fortgesetzter peroraler Zufuhr dieser Dosis sank die Aktivität der Serum-ChE vom 7. bis zum 14. Behandlungstag um etwa 40%, diejenige der Hirn-ChE um 55 bzw. 68%. Die Hirn-ChE wurde somit durch die fortgesetzte Zufuhr von $1/10$ LD_{50-100} Phosphamidon etwas stärker gehemmt als die Serum-ChE. Innert einer Woche nach Abschluß der 14tägigen täglichen Verabreichung von 3 mg/kg normalisierte sich die Serum-ChE völlig, während die Hirn-ChE-Aktivitätswerte im Durchschnitt noch etwa 48% unter der Norm lagen. Ähnlich wie auch bei anderen phosphororganischen ChE-Hemmern erholte sich demnach die Serum-ChE rascher als die Hirn-ChE. Bei peroraler Zufuhr von 0,3 mg/kg an der Ratte waren die ChE-Aktivitäten nach 7 Dosen leicht gesenkt, sie wurden jedoch trotz weitergehender Zufuhr nicht stärker gehemmt (s. Tabelle 3).

Die eingehenden hämatologischen und histologischen Untersuchungen an diesen Ratten ergaben keine von der Norm abweichenden Veränderungen von Hämoglobin, Leukozyten (absolut und differential) sowie folgender Organe: Herz, Leber, Lunge, Niere, Nebennieren und Darm¹.

¹ Die histologischen Untersuchungen wurden von Herrn Dr. P. LOUSTALOT durchgeführt, wofür wir ihm unseren Dank aussprechen.

Tabelle 3. Verhalten der Cholinesterase-Aktivität in Serum und Hirn von mit Phosphamidon peroral behandelten Ratten

Behandlung		Dosen	Tierzahl	ChE-Aktivitätsabfall in % (Norm = 100 %)	
Propylenglykol	Phosphamidon mg/kg p.o.			Serum	Hirn
0,1 ml/100 g	—	1	16	— 2	—1
0,1 ml/100 g	0,3	1	5	—4	—1
		7	5	—7	—18,5
		14	5	—6	—10,5
		21	5	—8,5	—9
0,1 ml/100 g	3,0	1	5	—14	—12,5
		7	5	—42,5	—55
		14	5	—37	—67,5
		14 (+7)*	5	—1,5	—47,5

* Mit anschließendem 7tägigem behandlungsfreiem Intervall.

Die in einer anderen Versuchsreihe an der Ratte erhaltenen Resultate, in der jeweils täglich $\frac{1}{4}$ bzw. $\frac{1}{10}$ der für die betreffende Applikationsart ermittelten akuten LD_{50-100} verabreicht wurde, sind in der folgenden Tabelle zusammengefaßt (Tabelle 4).

Aus Tabelle 4 geht unter anderem hervor, daß an der Ratte nach täglicher peroraler oder subcutaner Zufuhr von etwa $\frac{1}{10}$ der jeweiligen akuten LD_{50-100} .

Tabelle 4. Subakute Toxizität von Phosphamidon an der Ratte

Tägliche Dosis/ Applikationsart	Maximal verab- reichte Dosen	Tierzahl	Anzahl Exitus nach n Dosen					Über- lebende
			1	2	3	4	5—21	
5 mg/kg, peroral	21	5						5/5
12,5 mg/kg, peroral	4	5	1	3	1			0/5
4 mg/kg, subcutan	21	5						5/5
10 mg/kg, subcutan	3	5		1	3	1		0/5

die sich über 21 Tage erstreckte, keine kumulative Toxizität von Phosphamidon erkennbar wurde. Die von Ratten während einer 21tägigen Behandlung vertragene Totaldosis betrug 105 mg/kg p.o. bzw. 84 mg/kg s.c., d.h. die über 21 Tage aufgeteilte Dosis entsprach bei beiden Applikationsarten etwa der doppelten akuten LD_{50-100} . Bei keinem dieser Tiere traten während der ganzen Versuchsdauer äußerlich erkennbare Zeichen einer Beeinflussung des cholinergischen Systems auf; ebenso ergab die 24 Std nach Versuchsende durchgeführte hämatologische und histologische Untersuchung keine von der Norm abweichenden Befunde. Bei fortgesetzter täglicher Verabreichung von etwa $\frac{1}{4}$ der akuten peroralen oder subcutanen LD_{50-100} besaß Phosphamidon an der Ratte jedoch eine deutliche, praktisch additive Giftigkeit. Dieser Befund ist angesichts der bereits nach einmaliger Applikation einer relativ hohen Dosis beobachteten Reduktion der ChE-Aktivität erklärbar.

Am Kaninchen wurden im großen und ganzen bei fortgesetzter peroraler oder intravenöser Zufuhr etwa die gleichen Befunde erhoben wie an der Ratte. Auch am Kaninchen neigte Phosphamidon in niedrigen Dosen zu geringer kumulativer Toxizität, wogegen höhere Dosen — besonders bei peroraler Gabe — zu einer Kumulation führten (s. Tabelle 5). Die bei den am Versuchsende überlebenden Kaninchen durchgeführte histologische Untersuchung ergab im übrigen keine Organveränderungen.

Tabelle 5. Subakute Toxizität von Phosphamidon am Kaninchen

Tägliche Dosis/ Applikationsart	Maximal verabreichte Dosen	Tier- zahl	Anzahl Exitus nach n Dosen										Über- lebende
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10-21	
3,5 mg/kg, p.o.	21	3										1 (18)	2/3
7 mg/kg, p.o.	14	3						1		1			1/3
15 mg/kg, p.o.	7	5		1	2		1		1				0/5
3 mg/kg, i.v.	14	3											3/3
7,5 mg/kg, i.v.	14	3								1	1		1/3

II. Verbindung II. Die isoliert wie in der Pflanze chemisch labile Verbindung II erwies sich etwa entsprechend ihrer im Vergleich zu Phosphamidon höheren akuten Giftigkeit auch bei fortgesetzter peroraler Applikation an der Ratte als etwas giftiger (s. Tabelle 6).

Tabelle 6. Subakute perorale Toxizität von Verbindung II an der Ratte

Tägliche Dosis (mg/kg, p.o.)	Maximal verabreichte Dosen	Tier- zahl	Anzahl Exitus nach n Dosen										Über- lebende
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10-14	
3	14	6								1			5/6
7,5	9	6		2						3	1		0/6

* Beginn und Dauer cholinergischer Vergiftungssymptome.

III. Verbindung III. Bei Ratten, die während 21 Tagen Verbindung III täglich in einer Dosis von 50 mg/kg, bzw. während 14 Tagen täglich 100 mg/kg p.o. erhielten, konnten bei Versuchsende keine Veränderungen der durchschnittlichen Körperzuwachsrate oder des Organgewichtes von Leber, Thymus, Nieren, Nebennieren und Hoden festgestellt werden. Ebenso waren Hämoglobin, Erythrocyten- und Leukocytenzahl (im Herzblut) gegenüber den Kontrollwerten nicht verändert. Die Serum- und Hirn-ChE-Werte lagen bei allen Tieren innerhalb des Bereichs normaler, unbehandelter Kontrollen. Da sich der Gesamtbefund mit dem in Tabelle 7 für Verbindung IV dargestellten deckt, kann auf eine Darstellung verzichtet werden.

IV. Verbindung IV. Ratten, die nach 14, 21 und 28 täglichen Dosen von 35 mg/kg p.o. untersucht wurden, zeigten makroskopisch außer einer mit verstärkter Schleimhautzeichnung verbundenen Rötung des Rumentails des Magens und einer vorübergehenden leichten Körpergewichtsabnahme keine mit bloßem Auge erkennbaren Veränderungen. Ebenso wurde histologisch nur eine leichte

Hyperämie der Magenschleimhaut festgestellt, während die übrigen Organe (Herz, Thymus, Leber, Lunge, Niere, Nebennieren und Hoden) keine Veränderung erfuhren. Die 24 Std nach 28 · 35 mg/kg p.o. durchgeführte hämatologische Untersuchung sowie die Messung von Hirn- und SerumChE-Aktivität ergaben „normale“ Werte (s. Tabelle 7).

Tabelle 7. Subakute Toxizität von Verbindung IV an der Ratte*

Tägliche Dosis p.o.	Tierzahl	Gewichtszunahme (g) nach n Dosen			Cholinesteraseaktivität** (Norm = 100 %)	
		14	21	28	Serum	Hirn
Propylenglykol 0,1 ml/100 g	15	+ 25	+ 40,5	+ 66	100	100
Verbindung IV 35 mg/kg	15	+ 18	+ 37	+ 67,5	102	104

Die ChE-Werte der mit Propylenglykol behandelten Tiere waren praktisch identisch mit denjenigen normaler nichtbehandelter Kontrollen.

* Tägliche perorale Verabreichung von $1/20$ der akuten LD_{50} .

** Nach 28 mal Propylenglykol bzw. 28 mal 35 mg/kg Verbindung IV.

C. Pharmakologie

An narkotisierten Kaninchen und Katzen führte Phosphamidon in Einzeldosen bis zu 3 mg/kg zu keinen vom Lösungsmittel deutlich abweichenden Veränderungen der Atmung oder des Blutdrucks. Höhere Dosen (10–30 mg/kg) bewirkten einen protrahierten, meist tödlich endenden Blutdruckabfall, die Atemfrequenz nahm nach diesen subletalen bis letalen Dosen ab bei gleichzeitiger Zunahme von stoßartig verstärkten, expiratorischen Atemzügen.

Bei in kürzeren Zeitabständen (5–15 min) wiederholten Verabreichungen von 1–3 mg/kg am narkotisierten Kaninchen summierten sich die Wirkungen der Einzelgaben und führten zu den für die Gesamtdosis charakteristischen Atmungs- und Blutdruckreaktionen. Diese konnten durch relativ kleine Atropingaben therapeutisch beeinflusst werden, insbesondere ließ sich ein merklicher Wiederanstieg des erniedrigten Blutdrucks, aber auch eine Normalisierung der Atemtätigkeit erzielen. Ähnliche Beobachtungen wurden unter anderem von DOUGLAS und MATTHEWS sowie WRIGHT an mit TEPP oder Sarin vergifteten Katzen oder Kaninchen gemacht. Der bronchospastische Effekt von Phosphamidon und dessen Unterdrückung durch Atropin ließen sich besonders eindrucklich an der Katze bei Registrierung des Trachealseitendrucks unter konstanter inflatorischer Beatmung (KONZETT und RÖSSLER) darstellen (s. Abb. 2 und 3).

Am isolierten Kaninchendünndarm bewirkte Phosphamidon in mittleren bis relativ hohen Konzentrationen $1 \cdot 10^{-6}$ – $1 \cdot 10^{-5}$ Tonussteigerung und Zunahme der

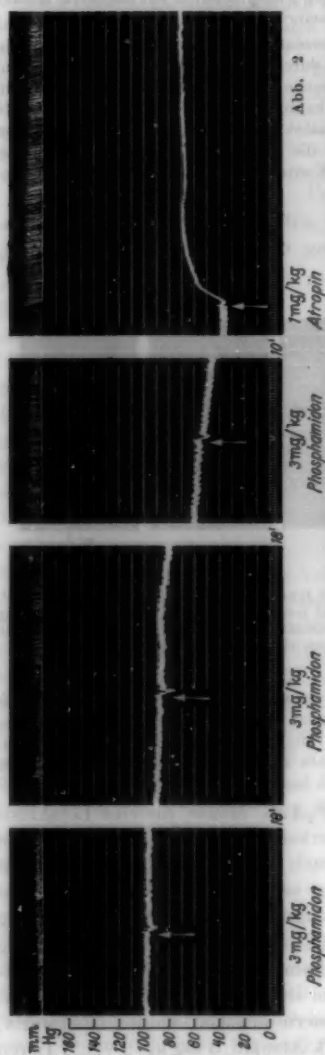


Abb. 2. Kaninchen, ♂, 2,3 kg. Urethan 1,5 g/kg. Atropin (Marcy-Kapsel) und Blutdruck. Zitterniedrigung in min. zunehmender Blutdrucksenkung durch in kurzen Abständen wiederholte Injektion von jeweils 3 mg/kg Phosphamidon. Deutlicher, anhaltender Blutdruckanstieg nach 1 mg/kg Atropin

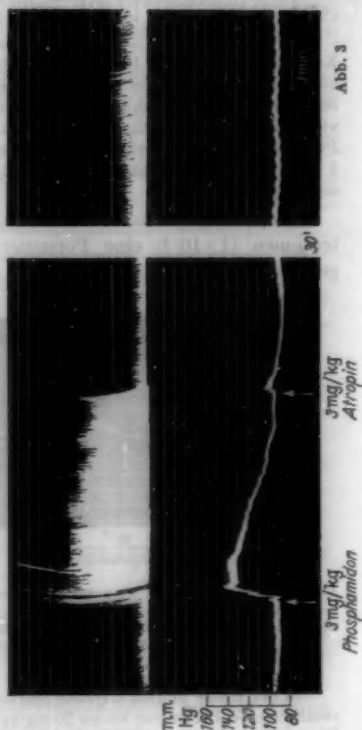


Abb. 3. Katze, ♂, 2,3 kg (Spinalkatze). Dial-Urethan (Dial, Gibco, 30 mg/kg i.p. und 30 mg/kg s.c.). Versuchsanordnung nach Konzert und Bleszisz. Aufhebung des durch Phosphamidon erzeugten Bronchospasmus durch Atropin

Pendelhöhe. Diese Effekte konnten durch niedrige Atropinkonzentrationen ($1 \cdot 10^{-6}$), entweder prophylaktisch oder therapeutisch gegeben, leicht antagonisiert

werden. In hohen Konzentrationen erzeugte Phosphamidon am isolierten Kaninchendarm wie auch am isolierten Meerschweinchendarm Lähmung.

Die Tätigkeit des isolierten Froschherzens wurde durch Phosphamidon in Konzentrationen ab $1 \cdot 10^{-6}$ gehemmt, die durch Acetylcholin oder Bariumchlorid am Kaninchendarm erzeugten Kontraktionen, ferner der Histaminkrampf am isolierten Meerschweinchendarm konnten kaum beeinflusst werden. Der isolierte virginelle Meerschweincheneruterus wurde selbst durch hohe Konzentrationen von Phosphamidon nicht erregt. Erst durch die sehr hohen Konzentrationen von $1 \cdot 10^{-4}$ wurden Acetylcholin- oder BaCl_2 -Kontraktionen des isolierten Kaninchendarms gelöst.

Am Blutegelpräparat konnte nur mit hohen Phosphamidonkonzentrationen ($1 \cdot 10^{-4}$) eine Potenzierung der Acetylcholinwirkung festgestellt werden (s. Abb. 4).

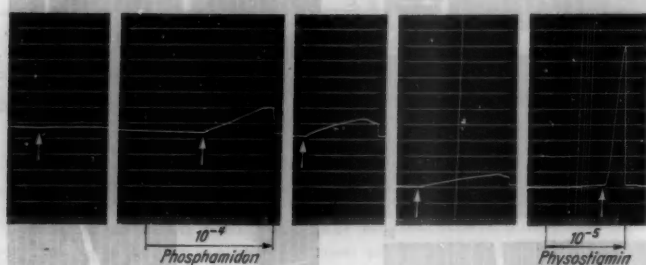


Abb. 4. Blutegelpräparat nach FÜCHNER. Pfeil jeweils Zusatz von Acetylcholin, $1 \cdot 10^{-5}$. Zwischen 3. und 4. Versuch 20 min Pause, sonst jeweils 4 min. Die Acetylcholin-Wirkung wird durch Phosphamidon ($1 \cdot 10^{-4}$) deutlich verstärkt, die 10mal kleinere Konzentration von Physostigmin wirkt jedoch viel ausgesprochener

An der Katze in Dial-Urethan Narkose bewirkte Phosphamidon in intravenös verabreichten Dosen von bis zu 20 mg/kg keine Veränderung der neuromuskulären Übertragung; die durch d-Tubocurarin (0,1 mg/kg) erzeugte Lähmung der neuromuskulären Endplatten wurde im Gegensatz zu anderen Cholinesterasehemmern wie etwa Physostigmin nicht antagonistisch beeinflusst.

Antidotwirkung von Atropin und P_2AM . Mäuse, die eine Letaldosis von Phosphamidon (10 mg/kg, s.c.) erhalten hatten, ließen sich durch intraperitoneale Applikation von Atropin (3–30 mg/kg) oder von P_2AM (30–70 mg/kg) zum Teil vollständig schützen. In einer Dosis von 10 mg/kg erwies sich P_2AM als wirkungslos. Kombinierte Behandlung mit Atropin und P_2AM ergab eindeutig bessere Erfolge als Behandlung mit entsprechenden Dosen der Einzelkomponenten. Dieser Befund entspricht etwa demjenigen, der auch von anderen Autoren im Zusammenhang mit verschiedenen ChE-Hemmern erhoben wurde (ERDMANN, SAKAI und SCHELER). So schützte z. B. Atropin, 3 mg/kg, 2 von 6 Tieren oder P_2AM , 30 mg/kg, 12 von 18 Mäusen vor dem letalen Exitus, während durch die kombinierte Gabe beider Stoffe in der gleichen Dosierung

6 von 6 Mäusen geschützt werden konnten. Die Überlegenheit der kombinierten Behandlung äußerte sich überdies auch darin, daß im Vergleich zur Behandlung mit den Einzelkomponenten die Vergiftungssymptome qualitativ und quantitativ deutlich vermindert waren (s. Tabelle 8).

Diskussion

Obwohl das systemisch wirkende Insecticid Phosphamidon zwar eine relativ hohe Toxizität besitzt, sind die nachgewiesenen Endprodukte des Abbaus in der Pflanze, selbst in höheren Konzentrationen als sie in der Pflanze unter praktischen Bedingungen auftreten, auch bei protrahierter Zufuhr wenig giftig. Daß der Abbau in der Pflanze im Vergleich zu anderen phosphororganischen Insecticiden rasch vor sich geht, erscheint als weiterer Vorteil.

Dies dürfte vor allem für den Verbraucher, der unbewußt mit insecticidbehandelten Produkten in Berührung kommt, von Bedeutung sein. Die akute Toxizität eines Wirkstoffs ist zur Hauptsache dort von Belang, wo der Wirkstoff gehandhabt wird. Daraus ergibt sich auch, daß die toxikologische Situation eines Insecticides nicht nur auf Grund akuter und subakuter Toxizitätsbestimmungen beurteilt werden darf.

In einer kürzlich erschienenen Arbeit über die Toxizität verschiedener Insecticide an der Ratte hat KLOTZSCHE zwar für akute und chronische orale Zufuhr von Phosphamidon Werte erhalten, die sich von den in dieser Arbeit aufgeführten kaum unterscheiden. Den vom Autor gezogenen Folgerungen, daß sich daraus Bedenken gegen Phosphamidon in gesundheitlicher Hinsicht ergäben, kann man sich jedoch bei Erwägung der oben dargelegten Gesichtspunkte nicht anschließen. Insbesondere scheint Phosphamidon für den Verbraucher, der vor einer möglichen Gefährdung durch die Rückstände geschützt werden soll, kein Problem darzustellen, da selbst bei verhältnismäßig hohem Initialgehalt die im Verbrauchsgut bei der Ernte noch nachweisbaren Phosphamidonmengen unter 0,1 ppm, d. h. unter 0,1 mg/kg Obst oder Gemüse, liegen¹. Wegen

Tabelle 8. Antidotwirkung von P_2AM und Atropin gegenüber Phosphamidon-Vergiftung an der Maus

P_2AM	10 mg/kg	0/6
	30 mg/kg	12/18
	70 mg/kg	6/6
Atropin	3 mg/kg	2/6
	10 mg/kg	5/6
	30 mg/kg	5/6
Atropin + P_2AM	3 mg/kg	6/6
	30 mg/kg	
Atropin + P_2AM	10 mg/kg	6/6
	30 mg/kg	

Zähler: Geschützte Tiere; Nenner: Anzahl vergifteter Tiere. P_2AM und Atropin jeweils i. p., 5 min nach Phosphamidon, 10 mg/kg s. c.

¹ Herrn Dr. R. ANLIKER (Wissenschaftliche Abteilung für Pflanzenschutz der CIBA AG., Basel) danken wir für diese Angaben.

des raschen Abbaus ist es somit ausgeschlossen, daß sich beim Genuß von Früchten oder Gemüsen Phosphamidon-Vergiftungen ergeben könnten. Für die toxikologische Beurteilung eines Insecticids der Phosphorsäureesterreihe im Hinblick auf mögliche gesundheitsschädliche Auswirkungen kommt ferner der Frage des Reinheitsgrades und dessen Einfluß auf die Toxizität erhebliche Bedeutung zu. Wo ein Wirkstoff Isomere mit höherer Giftigkeit besitzt, wo das technische Produkt die Isomeren in wechselnder Menge enthält, oder wo aus anderen Gründen das technische Produkt höhere Giftigkeit besitzt als der reine Wirkstoff, erscheint es nicht angängig, die toxikologischen Versuche mit dem reinen Wirkstoff durchzuführen. Aus dieser Überlegung wurde in den vorliegenden Untersuchungen technisches Phosphamidon verwendet; dieses enthält 90% Wirkstoff ohne Isomere. Im übrigen unterscheidet sich der reine Wirkstoff (100%) toxikologisch nicht vom hier besprochenen Phosphamidon. Im Gegensatz dazu bestehen zwischen reinem Thiono-Demeton und dem im Handel befindlichen Präparat große toxikologische Unterschiede, indem das Handelspräparat etwa 7—10mal giftiger ist als das Thiono-Isomer.

Sowohl Phosphamidon wie Verbindung II erzeugen bei einmaliger Applikation subletaler Dosen oder bei subakuter Zufuhr von einzeln unwirksamen Dosen ein aus Überregung des cholinergischen Systems bestehendes Vergiftungsbild. Die Hirn-ChE-Aktivität wird dabei etwas stärker gehemmt als diejenige der Serum-ChE; nach Beendigung der Giftzufuhr erholt sich die Serum-ChE rascher als die Hirn-ChE. Dabei fällt unter anderem die Tatsache auf, daß ähnlich wie bei anderen Insecticiden der Phosphorsäureester-Reihe die Hirn-ChE-Aktivität um mehr als 60% und diejenige der Serum-ChE-Aktivität um etwa 40% sinken können, ohne daß äußerliche cholinergische Vergiftungssymptome erkennbar werden. Diese eher extreme Verminderung der ChE-Aktivität wird aber an der Ratte nur beobachtet bei 14tägiger peroraler Zufuhr von etwa $\frac{1}{10}$ der akuten $LD_{50-100} = 3$ mg/kg. Bei 21tägiger oraler Aufnahme niedrigerer Dosen (0,3 mg/kg) wird dagegen die Serum-ChE-Aktivität nicht und diejenige der Hirn-ChE nur leicht (um maximal 8%) gehemmt. Dieses Verhalten der Hirn-ChE entspricht etwa demjenigen wie sie für subakute Zufuhr äquitoxischer Dosen eines anderen „systemischen“ Insecticids, Demeton (Diäthylthiophosphorsäureester des Äthyl-thioglykol), beschrieben wurden (WIRTH). Demeton scheint andererseits an Ratten bei fortgesetzter peroraler Verabreichung die Serum-ChE weniger zu beeinflussen als Phosphamidon. Dieses wiederum besitzt bei peroraler Applikation an der Ratte eine mehr als zweimal geringere akute Giftigkeit als Demeton.

Von praktischem klinischem Interesse erscheinen die guten Antidoteigenschaften von Atropin oder P_2AM — bzw. der Kombination Atropin + P_2AM — für jene Fälle, in denen wegen unsachgemäßer Handhabung oder accidentell Phosphamidon-Vergiftungen auftreten sollten. Wie die Erfahrung bei anderen Phosphorsäureestern lehrt, werden für eine schwere Vergiftung verhältnismäßig hohe Atropindosen benötigt (ERDMANN, SAKAI und SCHELER; GORDON und FRYE; JAKUES, BEIN und MEIER; KRÄNZLE; THÖLEN und METZELER). Auch von P_2AM sind neuerdings

gute klinische Erfahrungen bei Vergiftungsfällen bekannt geworden (ERDMANN, SAKAI und SCHELER; NAMBA und HIRAKI).

Summary

An extensive analysis of the toxicology and some pharmacological properties of 2-chloro-2-diethyl-carbamoyl-1-methylvinyl dimethylphosphate (Phosphamidon), a new systemically active organophosphorus compound, and of its degradation products occurring in the plant are described. In the plant, Phosphamidon (I) which—depending on the species and the route of administration employed—possesses medium to comparatively high toxicity (acute and subacute) is partly converted into 2-chloro-2-ethylcarbamoyl-1-methylvinyl dimethylphosphate (II), a labile compound of slightly higher toxicity than I. I and II undergo rapid degradation into α -chloroacetoacetic acid diethylamide (III), and α -chloroacetoacetic acid monoethylamide (IV), respectively. III displays very low and IV low acute toxicity. When fed to rats at comparatively high daily doses (35–100 mg./kg.) over periods of 2–4 weeks, II and III exerted no deleterious effects, as evidenced by the absence of changes in body-weight gain, haematological, histopathological, and enzymic (cholinesterase) patterns.

Atropine and P_2AM (pyridine-2-aldoxime methiodide) displayed good protective activity in mice poisoned with lethal doses of I; a combination of both drugs in threshold dosages was more effective than either drug alone.

Literatur

- AMMON, R.: Die fermentative Spaltung des Acetylcholins. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **233**, 486 (1934).
- DOUGLAS, W. W., and P. B. C. MATTHEWS: Acute tetraethylpyrophosphate poisoning in cats and its modification by atropine or hyoscyne. *J. Physiol. (Lond.)* **116**, 202 (1952).
- ERDMANN, W. D., F. SAKAI u. F. SCHELER: Erfahrungen bei der spezifischen Behandlung einer E 605-Vergiftung mit Atropin und dem Esterasereaktivator PAM. *Dtsch. med. Wschr.* **83**, 1359 (1958).
- FÜHNER, H.: Ein Vorlesungsversuch zur Demonstration der erregbarkeitssteigernden Wirkung des Physostigmins. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmac.* **82**, 81 (1918).
- GORDON, A. S., and CH. W. FRYE: Large doses of atropine. Low toxicity and effectiveness in anticholinesterase intoxication. *J. Amer. med. Ass.* **159**, 1181 (1955).
- JAQUES, R., H. J. BEIN u. R. MEIER: Therapeutische Möglichkeiten bei Vergiftung durch phosphororganische Anti-Esterasen. *Schweiz. med. Wschr.* **87**, 1096 (1957).
- KEWITZ, H., and D. NACHMANSOHN: A specific antidote against lethal alkyl phosphate intoxication. IV. Effects in brain. *Arch. Biochem.* **66**, 271 (1957).
- KEWITZ, H., and I. B. WILSON: A specific antidote against lethal alkylphosphate intoxications. *Arch. Biochem.* **60**, 261 (1956).

- KLOTZSCHE, C.: Neue Insektizide, Phosphor- und Phosphorsäureester. Nachrichtenbl. dtsch. Pflanzenschutzdienst **10**, 60 (1958).
- KONZETT, H., u. R. RÖSSLER: Versuchsordnung zu Untersuchungen an der Bronchialmuskulatur. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. **195**, 71 (1940).
- KRÄNZLE, H. J.: Zur Therapie der E 605-Vergiftungen. Dtsch. med. Wschr. **79**, 1756 (1954).
- NAMBA, T., and K. HIRAKI: PAM (Pyridine-2-aldoxime methiodide) therapy for alkyl phosphate poisoning. J. Amer. med. Ass. **166**, 1834 (1958).
- THÖLEN, H., u. E. METZLER: Über Vergiftungen mit Insektiziden. Schweiz. med. Wschr. **85**, 296 (1955).
- WILSON, I. B.: Reactivation of human serum esterase inhibited by alkylphosphates. J. Amer. chem. Soc. **77**, 2383 (1955).
- WILSON, I. B., S. GINSBERG and E. K. MEISLICH: The reactivation of acetylcholinesterase inhibited by tetraethyl pyrophosphate and diisopropyl fluorophosphate. J. Amer. chem. Soc. **77**, 4286 (1955).
- WILSON, I. B., and E. K. MEISLICH: Reactivation of acetylcholinesterase inhibited by alkylphosphates. J. Amer. chem. Soc. **75**, 4628 (1953).
- WIRTH, W.: Zur Pharmakologie der Phosphorsäureester. Diäthylthiophosphorsäureester des Äthylthioglycol („Systox-Wirkstoff“). Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. **217**, 144 (1953).
- WRIGHT, P. G.: An analysis of the central and peripheral components of respiratory failure produced by anticholinesterase poisoning in the rabbit. J. Physiol. (Lond.) **126**, 52 (1954).

Privatdozent Dr. H. J. BEIN, Pharmazeutische Abteilung der CIBA AG.,
Basel (Schweiz)

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Tübingen

Resorption von Glycerintrinitrat durch die Haut

Von

EBERHARD GROSS, MANFRED KIESE und KLAUS RESAG

Mit 2 Textabbildungen

(Eingegangen am 20. Mai 1960)

In Versuchen an Katzen haben GROSS, BOCK und HELLRUNG die Aufnahme von Glycerintrinitrat durch die Haut untersucht. Nach der Applikation eines mit Glycerintrinitrat getränkten Mullbausches auf die Haut unter einem gasdichten Verband fanden sie, auch bei mehrtägiger Einwirkung, durch Untersuchung des Blutes mit dem Spektroskop nur bei einem Teil der Versuchstiere Hämoglobin. Da nach Anwendung von Glykoldinitrat unter gleichen Bedingungen schon im Laufe weniger Stunden Hämoglobin in hoher Konzentration auftrat, nahmen GROSS, BOCK und HELLRUNG an, daß Glycerintrinitrat viel langsamer durch die Haut resorbiert wird als Äthylenglykoldinitrat. GROSS, KIESE und RESAG haben die Geschwindigkeit der Resorption von Äthylenglykoldinitrat durch die Haut gemessen und die hohe Geschwindigkeit der Resorption bestätigt.

Weil bei Sprengstoffarbeiten mehr Äthylenglykoldinitrat durch die Haut als durch die Lunge (FRIMMER, GROSS, KIESE und RESAG) aufgenommen werden kann, haben wir die Geschwindigkeit der Resorption von Glycerintrinitrat durch die Haut gemessen.

Methoden

Die Versuche wurden an Wistar-Ratten mit einem Gewicht von 200—300 g (Mittel 243 g) durchgeführt. Die Tiere waren einzeln in Gläsern untergebracht und erhielten Standardfutter von Latz und Wasser in beliebiger Menge. Die Vorbereitung der Tiere zur Applikation des Glycerintrinitrats auf die Haut ist von GROSS, KIESE und RESAG früher beschrieben. Bestimmt wurde wieder die Resorption durch 1 cm² Haut. Die Temperatur der Haut unter den Verbänden betrug nach Messungen mit kleinen Quecksilberthermometern und mit Thermoelementen im Mittel 34° C

Das Glycerintrinitrat wurde im Gemisch mit Nitrocellulose und in Form eines Sprengstoffmodells appliziert. Das plastische Gemisch aus 93% Glycerintrinitrat und 7% Nitrocellulose wird im folgenden als „Gelatine“ bezeichnet. Das als „Sprengstoff“ bezeichnete Gemisch von der Konsistenz einer weichen Paste, das Natriumchlorid an Stelle von anorganischem Nitrat enthielt, hatte folgende Zusammensetzung:

Glycerintrinitrat	22%	Holzmehl	1%
Dinitrotoluol	6%	NaCl	64,9%
Trinitrotoluol	5%	Eisenoxyd	0,2%
Colloidiumwolle	0,9%		

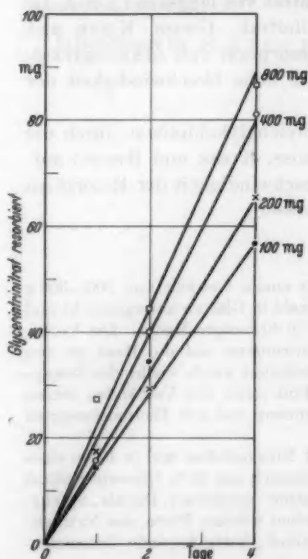
Die Reste der eingewogenen Mengen beider Zubereitungen wurden 1 bzw. 2, 4 und 8 Tage nach der Applikation von der Haut abgenommen. Die Gelatine ließ sich in einem Stück ablösen und wägen. Der Sprengstoff wurde mit einem Skalpell abgekratzt und mit einem alkoholgetränkten Zellstoffstück von der Haut und dem abdeckenden Tesafilm abgewischt. Die Aufnahme des Glycerintrinitrats aus dem Sprengstoff konnte nur durch chemische Analyse der Reste ermittelt werden.

Durch 12stündiges Schütteln in 30 ml 96%igem Äthanol bei Zimmertemperatur wurde das noch vorhandene Glycerintrinitrat aus Gelatine- bzw. Sprengstoffresten und Zellstoffstücken extrahiert.

Die Bestimmung des extrahierten Glycerintrinitrats wurde nach BANDELIN und PANKRATZ mit dem roten Komplex, den Glycerintrinitrat mit Ferrosulfat in schwefelsaurer Lösung bildet, durchgeführt. Zu 5 ml einer Lösung von 1 g Ferrosulfat + 7 H₂O in 100 ml 75%iger Schwefelsäure Merck pro analysi Nr. 731 wurden 0,1 ml der alkoholischen Lösung des Glycerintrinitrats gegeben. Im Laufe von 15 min bildeten sich der rote Farbstoff und ein farbloser Niederschlag. Dieser wurde auf der Zentrifuge abgetrennt. Danach wurde die Extinktion der Lösung in 1 cm Schichte bei 510 m μ im Spektralphotometer von Zeiss oder Beckman gemessen.

Ergebnisse

1. Resorption von Glycerintrinitrat aus Gelatine



Je 24 Wistar-Ratten wurden 100 bzw. 200, 400 und 800 mg Gelatine auf die Haut appliziert. Die Ergebnisse der Bestimmung des Verlusts an Glycerintrinitrat aus der Gelatine durch Wägung und durch chemische Analyse wichen nicht wesentlich voneinander ab. Darum wurde aus den Ergebnissen beider Methoden ein Mittel errechnet. Dieses ist in Abb. 1 eingetragen. Die Streuungen dieser Mittelwerte betrugen 10–20% des betreffenden Mittelwertes.

Die Geschwindigkeit der Resorption des Glycerintrinitrats durch 1 cm² Haut war nach Applikation von 100–800 mg Gelatine nicht von der angewandten Menge abhängig. Die im Laufe von 4 Tagen aus 100 mg und aus 800 mg Gelatine resorbierten Mengen Glycerintrinitrat, 56,8 ±

Abb. 1. Resorption von Glycerintrinitrat aus dem gelatinösen Gemisch von 93% Glycerintrinitrat und 7% Nitrocellulose durch 1 cm² Haut des Rumpfes von Ratten. Die Marken sind die Mittel der Messungen an je 6 Tieren. Die Gewichtsangaben an den Kurven nennen die Menge Gelatine, die auf 1 cm² Haut appliziert wurde

7,4 mg bzw. $86,8 \pm 13,3$ mg, waren infolge der großen Streuung nicht als verschieden anzunehmen. Die Resorption verlief gleichmäßig über 4 Tage — auch aus der Menge von 100 mg Gelatine, obgleich dann 60% der angewandten Menge Glycerintrinitrat resorbiert waren.

Die Aufnahme des Glycerintrinitrats aus den verschiedenen Mengen Gelatine in die Haut verlief mit einer mittleren Geschwindigkeit von $0,85 \text{ mg} \times \text{cm}^{-2} \times \text{Std}^{-1}$. Unter gleichen Bedingungen betrug die Anfangsgeschwindigkeit der Resorption des Äthylenglykoldinitrats $10 \text{ mg} \times \text{cm}^{-2} \times \text{Std}^{-1}$ (GROSS, KIESE und RESAG); diese war also etwa das 12fache der Geschwindigkeit der Resorption von Glycerintrinitrat.

Kein Versuchstier starb unter oder nach der Einwirkung der Gelatine auf die Haut. Das Verhalten der Tiere war durch die Einwirkung des Glycerintrinitrats nicht merklich verändert.

2. Resorption von Glycerintrinitrat aus Sprengstoff

Je 24 Wistar-Ratten wurden 100 bzw. 200 und 400 mg Sprengstoff auf 1 cm^2 Haut appliziert. Die Mittelwerte der chemischen Bestim-

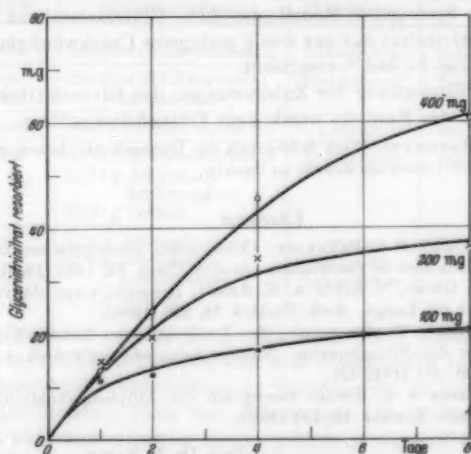


Abb. 2. Resorption von Glycerintrinitrat aus einem Sprengstoff-Modell mit 22% Glycerintrinitrat durch 1 cm^2 Haut des Rumpfes von Ratten. Die Marken sind Mittel der Messungen an je 6 Tieren. Die Gewichtsangaben nennen die Mengen Sprengstoff, die auf 1 cm^2 Haut appliziert wurden

mungen des auf der Haut zurückgebliebenen Glycerintrinitrats sind in Abb. 2 wiedergegeben. Die Streuungen dieser Mittelwerte betrugen 8–25% des betreffenden Mittelwertes.

Nach Applikation von 100–400 mg Sprengstoff auf 1 cm² Haut war die Anfangsgeschwindigkeit der Resorption des Glycerintrinitrats unabhängig von der angewandten Menge. Am 2. Tage, als aus der kleinsten Menge Sprengstoff schon die Hälfte des Glycerintrinitrats resorbiert war, wurden die Resorptionsgeschwindigkeiten sehr verschieden.

Obgleich die Konzentration des Glycerintrinitrats im Sprengstoff viel geringer war als in der Gelatine (22% gegenüber 93%), war die Anfangsgeschwindigkeit der Resorption nur wenig kleiner und betrug $0,63 \text{ mg} \times \text{cm}^{-2} \times \text{Std}^{-1}$, das ist 0,74 der Geschwindigkeit der Resorption aus der Gelatine.

Zusammenfassung

An Ratten wurde die Resorption von Glycerintrinitrat durch die Haut gemessen. Aus einem Gemisch von 93% Glycerintrinitrat und 7% Nitrocellulose wurde Glycerintrinitrat mit der Geschwindigkeit von $0,85 \text{ mg} \times \text{cm}^{-2} \times \text{Std}^{-1}$ resorbiert. Diese Geschwindigkeit war viel geringer als die der Resorption des Äthylenglykoldinitrats, das nach früheren Untersuchungen unter gleichen Bedingungen mit der Geschwindigkeit von $10 \text{ mg} \times \text{cm}^{-2} \times \text{Std}^{-1}$ resorbiert wird.

Aus einem Sprengstoff-Modell, das 22% Glycerintrinitrat enthielt, wurde Glycerintrinitrat mit nur wenig geringerer Geschwindigkeit, nämlich $0,63 \text{ mg} \times \text{cm}^{-2} \times \text{Std}^{-1}$, resorbiert.

Durch die Einwirkung der Zubereitungen des Glycerintrinitrats auf 1 cm² der Haut des Rumpfes wurde kein Versuchstier getötet.

Herrn Dr. BERTHMANN, Werk Schlebusch der Dynamit-AG, haben wir für die Zubereitungen des Glycerintrinitrats zu danken.

Literatur

- BANDELIN, F. J., and R. E. PANKRATZ: Colorimetric determination of organic nitrocompounds used as vasodilators. *Analyt. Chem.* **30**, 1435 (1958).
 FRIMMER, M., E. GROSS, M. KIESE u. K. RESAG: Resorption von Äthylenglykoldinitrat durch die Lunge. *Arch. Toxikol.* **18**, 200 (1960).
 GROSS, E., M. BOCK u. FR. HELLRUNG: Zur Toxikologie des Nitroglykols im Vergleich zu der des Nitroglycerins. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmac.* **200**, 271 (1942/43).
 GROSS, E., M. KIESE u. K. RESAG: Resorption von Äthylenglykoldinitrat durch die Haut. *Arch. Toxikol.* **18**, 194 (1960).

Prof. Dr. M. KIESE,
 Pharmakologisches Institut der Universität Tübingen

Aus dem Institut für gerichtliche Medizin und Kriminalistik
der Friedrich-Schiller-Universität Jena (Direktor: Prof. Dr. med. habil. G. HANSEN)

Erfahrungen beim fällungsanalytischen und papierchromato- graphischen Nachweis von Kalypnon (5-Äthyl-5-crotylbarbitursäure)

Von

W. DEGEN und G. PREISSER

(Eingegangen am 28. April 1960)

Die 5-Äthyl-5-crotylbarbitursäure, bekannt unter dem Namen *Kalypnon*, hat sich im Laufe der letzten Jahre in immer steigendem Maße als neues Barbitursäurepräparat durchgesetzt. Über die therapeutische Anwendung unterrichtet folgende Tabelle:

Tabelle

Bezeichnung	Zusammensetzung	Eigenschaft	Packung
Kalypnon	Äthylcrotylbarbitursäure	Schlafmittel	Tabletten zu 0,25 g
Kalypnon-Natrium	Na-Salz der Äthylcrotylbarbitursäure	Hypnoticum	Trockenampullen zu 0,2 g
Kalypnetten	Äthylcrotylbarbitursäure	Sedativum	Tabletten zu 0,015 g
Coffetylin „K“	0,375 g Acetylsalicylsäure 0,075 g Äthylcrotylbarbitursäure 0,050 g Coffein	Analgeticum	Tabletten zu 0,5 g
Copyrkal	0,28 g Aminophenazon 0,08 g Äthylcrotylbarbitursäure 0,04 g Coffein	stark wirkendes Analgeticum	Tabletten zu 0,4 g

Diese Präparate werden hergestellt vom VEB Chemische Fabrik von Heyden, Radebeul-Dresden und sind ausnahmslos rezeptpflichtig. Eine mißbräuchliche Verwendung in Suicidabsicht ist jedoch dadurch nicht ausgeschlossen. Nach den Erfahrungen der letzten Jahre war bei Barbituratvergiftungen in immer größerem Ausmaß Kalypnon als wirksamer Faktor nachweisbar. Während bis 1954 im Untersuchungsmaterial des Institutes für gerichtliche Medizin Jena tödliche Kalypnonvergiftungen nicht beobachtet werden konnten, waren im Jahre 1955 bereits 50% und seit 1957 etwa 70% aller Barbituratvergiftungen auf die Einnahme von Kalypnon zurückzuführen. Über gleichlaufende Tendenzen berichteten z.B. BAUER und MICHALKE. Die im Institut gewonnenen Erfahrungen beim Nachweis von Kalypnon seien im folgenden mitgeteilt.

Eine früher beschriebene Nachweismethode von Kalypnon im Urin durch Mikrosublimation des Rückstandes der sauren Ätherextraktion und Kristallfällung des Mikrosublimates mit Pyridin-Kupfersulfat (DEGEN) hat sich bei der Aufarbeitung von Organextrakten im Rahmen der Stas-Otto-Extraktion nicht bewährt. Infolge der fast immer vorhandenen Verunreinigungen dieser Extrakte waren kristalline Mikrosublimata häufig nicht erhältlich. Die Kristallfällung mit komplexem Eisenreagens nach ARNOLD und EBERT lieferte auch nicht immer zuverlässige Ergebnisse, besonders wenn die kalypnonhaltigen Rückstände größere Verunreinigungen enthielten. Dies äußerte sich darin, daß im mikroskopischen Präparat anstelle kristalliner Gebilde nur Tröpfchen auftraten. Ein nochmaliges Betrachten des gleichen Präparates nach 24stündigem Stehen ergab in einigen Fällen eine inzwischen erfolgte Kristallbildung. Aber auch bei spontaner Kristallisation wurden Abweichungen beobachtet. Anstelle sternförmiger Gebilde zeigten sich rosettenartige Aggregate, zum Teil auch bei der bereits erwähnten nachträglichen Kristallisation.

Ein Hinweis darauf, daß diese Verschiedenheiten im Kristallbild durch das Auftreten von Kalypnon-Abbauprodukten bedingt sind, wurde durch papierchromatographische Analyse erhalten. Dazu wurde nach HÜBNER und PFEIL ein Gemisch gleicher Teile n-Butanol/Isomylalkohol verwandt, das mit konzentriertem Ammoniak durchgeschüttelt war. Im Gegensatz zu diesen Autoren fand jedoch die aufsteigende Methode Anwendung. Die Sichtbarmachung erfolgte analog mit Kobaltnitrat/Isopropylamin. In zahlreichen Fällen war dabei gute Übereinstimmung der Laufwerte mit denen von Test-Kalypnon zu verzeichnen. Je nach der temperaturabhängigen Ammoniak-Sättigung des Lösungsgemisches ergaben sich R_f -Werte zwischen 0,6 und 0,7. Daneben konnten aber weitere blauviolette Flecken sichtbar gemacht werden, die einen tieferen R_f -Wert aufwiesen. Die Werte lagen etwa bei 0,28 und 0,35 und sind wahrscheinlich Abbauprodukten des Kalypnons zuzuschreiben. Dies deckt sich teilweise mit den Beobachtungen von BAUER, der allerdings nur das Auftreten eines Abbauproduktes mit dem R_f -Wert von 0,4 beschreibt. Außer diesen zwei untereinanderliegenden Abbaustoffen war auch am Startpunkt vereinzelt eine Violettfärbung ersichtlich. Interessant daran war nun, daß bei solchen Chromatogrammen auch die Abweichungen im Kristallbild der Mikrofällung mit komplexem Eisenreagens auftraten. Besonders ersichtlich war es bei folgendem Fall, der im Institut zur Untersuchung gelangte (B 2—392/56):

Von auswärts eingesandt wurden Mageninhalt, Urin sowie Teile der Leber und eine Niere einer verstorbenen Person. Der Tod erfolgte unter Anzeichen einer Schlafmittelvergiftung. Bei der Sektion (nicht vom

Institut durchgeführt) fanden sich im Mageninhalt „weißliche Konkreme, die Tablettenreste darstellen könnten. Pathologisch-anatomisch ergab sich keine weitere Todesursache“.

Die weißlichen Partikel im Mageninhalt wurden durch Mikrofällung und auf papierchromatographischem Wege als Kalypnon identifiziert. Abweichungen im Kristallbild und R_f -Wert traten nicht auf. Der Leberextrakt hingegen ergab bei der Kristallfällung nur Tröpfchen. Erst nach 24stündigem Stehen erfolgte teilweise Kristallisation und zwar unter vorwiegender Rosettenbildung. Bei der anschließenden papierchromatographischen Untersuchung wurden neben einer ganz geringen Substanzmenge mit R_f -Wert wie Testkalypnon wieder die zwei weiteren Flecken mit tieferen Werten beobachtet.

Auf Grund dieser Tatsachen erscheint der Schluß berechtigt, daß in diesem Fall und zahlreichen weiteren Kalypnon-Abbauprodukte miterfaßt wurden. Es laufen bereits Untersuchungen über die Art dieser Produkte. Vermutet wird dabei hauptsächlich eine Seitenkettenoxydation. Über die dabei gewonnenen Erkenntnisse wird gesondert berichtet.

Zusammenfassung

Beim Nachweis von Kalypnon in Organteilen werden wahrscheinlich auch Abbauprodukte miterfaßt. Dies äußert sich in einem abweichenden Kristallbild der Mikrofällung mit komplexem Eisenreagens und durch das Auftreten mehrerer anfärbarer Bezirke auf dem Papierchromatogramm.

Literatur

- ARNOLD, W., u. L. EBERT: Neue Analysemethoden zur Identifizierung von Arzneimitteln und Giftstoffen. Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. **43**, 252—258 (1954).
BAUER, H. J.: Über den Nachweis von Schlafmitteln in Organteilen und Körperausscheidungen unter besonderer Berücksichtigung von Äthylcrotylbarbitursäure (Kalypnon). Pharmazie **12**, 753—756 (1957).
DEGEN, W.: Zum mikrochemischen Nachweis von Kalypnon. Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. **43**, 374—376 (1954).
HÜBNER, G., u. E. PFEIL: Der Nachweis von Barbituraten. Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **296**, 225—228 (1954).
MICHALKE, G.: Kalypnon — ein modernes Suicidmittel. Dtsch. Gesundh.-Wes. **12**, 1169—1171 (1957).

Dipl.-Chem. W. DEGEN und Dipl.-Chem. G. PREISSER,
Institut für gerichtliche Medizin und Kriminalistik
der Friedrich-Schiller-Universität Jena, Goetheallee 23

Aus dem Institut für gerichtliche Medizin der Universität Wien
(Vorstand: Prof. Dr. L. BREITENECKER)

**Anwendung der Gaschromatographie
in der toxikologischen Analyse**
(Vergiftungen mit Paraldehyd und Terpinenöl)

Von

G. MACHATA

Mit 7 Textabbildungen

(Eingegangen am 25. Mai 1960)

Die Gaschromatographie ist das neueste analytische Verfahren in der Chemie und hat in den letzten 5 Jahren eine sehr starke Verbreitung gefunden, vor allem seit die Industrie Gaschromatographen in Serie herstellt. Das Verfahren beruht auf der chromatographischen Trennung von flüchtigen bzw. verdampfbaren Stoffen in einer Säule durch selektive Adsorption bzw. Verteilung. Zahlreiche grundlegende Lehrbücher vermitteln dem Anfänger in diesem Zweig der Analytik ein umfassendes Bild, besonders seien die Monographien von BAYER, KEULEMANS, PHILLIPS und PESCOE erwähnt. Die neuesten Erkenntnisse werden auch durch die alljährlich von DESTY herausgegebenen Symposiumsberichte vermittelt.

Die in den Apparat eingeführte Substanz wird verdampft und mittels eines Gasstroms, der die mobile Phase darstellt, durch die Säule befördert. Die Auftrennung erfolgt nun entlang der Säule durch die stationäre Phase, entweder als Feststoff (Adsorption) oder als Flüssigkeit (Verteilung). Die größte Bedeutung hat die Verteilungsgaschromatographie für niedrig siedende Flüssigkeiten, wobei das verdampfte Stoffgemisch entlang einer Säule, die mit einer hochsiedenden Flüssigkeit auf inaktivem Material (z.B. Kieselgur) gefüllt ist, aufgetrennt wird. Zwei verschiedene Säulenfüllungen (polar und unpolar, etwa Säule K und C der Firma Perkin-Elmer) genügen für den größten Teil aller analytischen Probleme. Durch Auswahl der verschiedenen Versuchsbedingungen läßt sich ein maximaler Trenneffekt erzielen, wobei als wichtigste Variablen die Art der stationären Phase, die Gasgeschwindigkeit (mobile Phase) und die Temperatur der Säule maßgeblich sind. Daneben sind noch die Länge der Säule, Art des Detektors, Größe der Probe, das Trägergas (am gebräuchlichsten ist Helium, Wasserstoff oder Stickstoff) und anderes zu beachten.

Die Registrierung der aus der Säule kommenden Einzelkomponenten erfolgt in den meisten Fällen durch Differenzmessung der Wärmeleitfähigkeit in einem Detektorpaar. Ein Detektor wird von reinem Trägergas, der andere vom Trägergas und der gasförmigen Komponente durchströmt. Die Wärmeleitfähigkeit in der Detektorzelle erfährt dadurch eine Änderung, und die entstehende Spannungsdifferenz wird mittels Kompensationsschreibers registriert. Als wichtigste Detektoren sei der Thermistor und der Hitzdrahtdetektor genannt und empfohlen. Besonders für Temperaturen über 100°, also für hochsiedende Substanzen, ist der

Hitzdrahtdetektor dem Thermistor überlegen. Seit neuestem werden Gaschromatographen auch mit hochempfindlichen Flammen- bzw. Flammenionisationsdetektoren oder β -Ionisationsstrahlendetektoren ausgerüstet.

Im Verein mit Capillarsäulen (Längen bis zu 100 m) können extreme Trennungen mit geringsten Probenmengen ausgeführt werden. Die einzelnen Komponenten treten bei konstanten Versuchsbedingungen nach einer für die betreffende Komponente spezifischen Zeit aus der Säule aus. Diese sogenannten Retentionszeiten erlauben die qualitative Ermittlung und können durch Eichsubstanzen leicht ermittelt werden. Bestehen für eine bestimmte Retentionszeit Mehrdeutigkeiten, so geht man einfach zu anderen Betriebsbedingungen über (Änderung von Temperatur und Druck in der Säule), oder man wählt ein anderes Säulenmaterial aus (polar — unpolar), bei dem eine Trennung der vorher gemeinsam austretenden Substanzen gewährleistet ist. Ein solcher Fall wird später beschrieben (Abb. 3 und 5).

In manchen Fällen kann eine chemische Vortrennung von Nutzen sein. Für normale Säulen von etwa 6 mm innerem Durchmesser sind Probenmengen von 5—20 Mikroliter (je nach Temperatur) üblich. Bei diesen kleinen Mengen ist eine exakte Einbringung der Proben in den Verdampfungsraum nicht immer einfach. Durch Einspritzung mit Präzisionsmikrospritzen lassen sich reproduzierbare Werte erhalten. Gasförmige Proben können durch Gaspipetten exakt eingebracht werden. Für präparatives Arbeiten stehen bei den meisten Geräten auch entsprechend dimensionierte Säulen zur Verfügung, die flüssige Proben in der Menge bis zu 2 ml zu analysieren erlauben. Ein Probensammelteil ermöglicht es, die getrennten Komponenten einzeln aufzufangen und eventuell weiter zu analysieren. Mit entsprechenden physikalisch-chemischen Verfahren (Spektrophotometrie) ist dies jedoch auch bei normalen Säulen oft möglich.

Diese kurze Skizzierung läßt erkennen, welche Bedeutung und welchen Fortschritt die Gaschromatographie auf analytischem Gebiete mit sich bringt. Die besondere Eigenart der Methode ermöglicht die Trennung homologer und isomerer Verbindungen in kürzester Zeit, die früher nicht oder nur angenähert unter großem Substanzverbrauch möglich war. Es sei z. B. auf die Trennung der C_5 - und C_6 -Kohlenwasserstoffe, chlorierter Kohlenwasserstoffe, Alkohole und anderes mehr, hingewiesen. Es war naheliegend, die Gaschromatographie auch in der forensischen Chemie einzusetzen. Den ersten, uns bekannten Versuch machte CURRY mit der Bestimmung von chlorierten Kohlenwasserstoffen. Es folgte WOLTERS mit der Bestimmung der Alkohole in einer selbstgefertigten Apparatur. MARIQ und MOLLE bestimmten den Alkohol im Serum, während WEINIG und Mitarbeiter ihre ausführlichen Studien über die Bildung von Fäulnisalkoholen im Blut begannen. Eine weitere Arbeit aus der neueren Zeit stammt von FELDSTEIN.

Wir wollen in der vorliegenden Arbeit an Hand von verschiedenen Fällen die Anwendbarkeit der Methode für die allgemeine Praxis in der gerichtlichen Medizin aufzeigen und damit die Anregung für weitere Arbeiten geben. Die Schwierigkeiten des gaschromatographischen Arbeitens liegen wie bei allen physikalisch-chemischen Verfahren ja nicht in der Methode selbst, sondern in der Vorbereitung der Probe, der

Anreicherung bzw. in der Einbringung der Probe in den Gaschromatographen und schließlich in der eindeutigen Identifizierung der Komponenten. Sind diese Bedingungen sowie die Betriebsdaten für den Gaschromatographen einmal festgelegt, so bereiten gleichartige Fälle keine Schwierigkeit.

Der beschriebene Fall einer Paraldehyd-Analyse wurde schon viermal ausgeführt und kann als die Methode der Wahl angesehen werden. Sämtliche beschriebenen Analysen wurden in einem serienmäßigen Gaschromatographen der Firma Perkin-Elmer, Modell 116, ausgeführt, das Gerät hatte eine thermostatische Temperaturregelung, Thermistoren und einen 5 mV-Schreiber von Siemens & Halske. Gearbeitet wurde mit Stickstoff als Trägergas, vorzuziehen ist jedoch wegen der höheren Empfindlichkeit (Unterschied in der Wärmeleitfähigkeit und Möglichkeit der Erhöhung der Detektorenspannung von 6 auf 8 V) entweder Helium oder Wasserstoff. Wir verwenden seit einem halben Jahr ausschließlich Wasserstoff, ohne die geringste Störung. Nach unserer Ansicht kann bei einem sorgfältig bedienten Gerät eine Explosionsgefahr ausgeschlossen werden. Jede Undichtigkeit im Gerät ist außerdem am Strömungsmesser (Rotameter), an der Instabilität der Nulllinie oder am Geräusch des ausströmenden Gases erkennbar, und dementsprechende Maßnahmen können getroffen werden. Außerdem kommen solche Undichtigkeiten sehr selten vor und waren immer nur in den Gummidichtungen (Einspritzung oder Säulenanschluß) — die ja regelmäßig gewechselt werden sollen — festzustellen.

Paraldehyd Ch 502/59

Eine 34jährige Frau, die wegen schweren Verwirrungszuständen in die psychiatrische Klinik eingeliefert wurde, erhielt dort Antibiotika und 6 g Paraldehyd. Sie starb kurze Zeit darauf. Die Obduktion (Assistent Dr. BOLTZ) ergab eine beiderseitige Lungenentzündung, Geruch nach Paraldehyd war im Gehirn, den Lungen und im Mageninhalt wahrzunehmen.

Als Untersuchungsmaterial wurden Mageninhalt, Lunge und Gehirn entnommen. Lunge und Gehirn wurden im Mixer zerkleinert und ebenso wie der Mageninhalt gesondert einer Wasserdampfdestillation unterzogen. Das weinsäure Untersuchungsmaterial wurde so lange destilliert, bis einige Tropfen des übergehenden Destillates keine Reduktion von ammoniakalischer Silbernitratlösung beim Kochen ergaben. Im allgemeinen genügte bei Organmengen von 200 g etwa 100–200 ml Destillat. Das erhaltene Destillat wurde mit Äther in einem Extraktionsapparat etwa 4 Std extrahiert, der Äther über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und mit warmer Luft (elektrischer Föhn) vorsichtig auf ein bestimmtes Volumen (1–5 ml) abgeblasen.

Die erhaltenen Lösungen konnten direkt für die gaschromatographische Untersuchung verwendet werden. 5–10 µl wurden mittels einer Präzisionspritze in den auf 100° angeheizten Gaschromatographen ein-

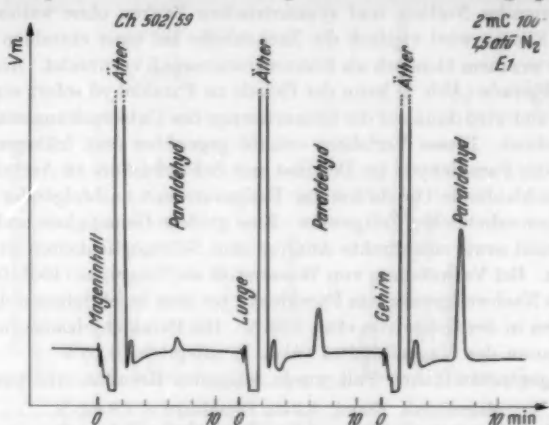


Abb. 1. Gaschromatogramme aus Fall Ch 502/59, Ätherextrakte der Destillate aus
1. Mageninhalt, 2. Lunge, 3. Gehirna

gespritzt. Die Trennung erfolgte an der Perkin-Elmer-Säule C (Silikonöl), Trägergas Stickstoff, 1 1/2 Atmosphären-Druck, Registrierung bei höchster Empfindlichkeit. Diese Bedingungen stellen einen Kompromiß zwischen der Trennwirkung der Säule und der Analysendauer dar. Die erhaltenen Chromatogramme sind in Abb. 1 zu sehen. Die starke Ätherzacke kommt lange vor dem Paraldehyd und stört in keiner Weise. Das

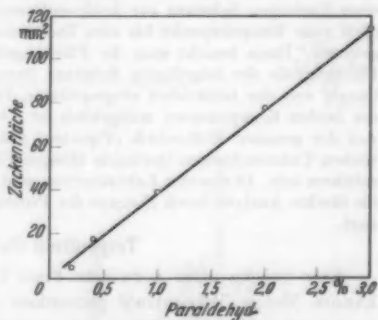


Abb. 2. Eichgerade zur Ermittlung des Paraldehydgehaltes in Äther

Absinken der Nulllinie gleich nach dem Einspritzpunkt wird durch Druckdifferenzen beim Durchsatz der großen Äthermengen hervorgerufen. Die quantitative Auswertung erfolgte durch Aufnahme einer Eichreihe verschiedener Ätherlösungen mit Paraldehydgehalten von 0,2–3%. Die Zackenfläche des Paraldehyds kann durch verschiedene Methoden ermittelt werden: Berechnung, automatische Integration, Ausschneiden

und Wägen der Zackenfläche, Planimetrieren. Sie stellt ein Maß der Konzentration dar. Wir berechneten die Fläche angenähert durch Multiplikation der Halbwertsbreite mit der Höhe der Zacke. Dieses Verfahren ist bei gerader Nulllinie und symmetrischen Zacken ohne weiteres zulässig. Ebenso wird vielfach die Zackenhöhe bei einer einzelnen Komponente in einem Gemisch als Konzentrationsmaß verwendet. An Hand der Eichgerade (Abb. 2) kann der Gehalt an Paraldehyd sofort ermittelt werden und wird dann auf die Gesamtmenge des Untersuchungsmaterials umgerechnet. Dieses Verfahren erlaubt gegenüber dem früheren (Zerlegung des Paraldehyds im Destillat mit Schwefelsäure zu Acetaldehyd und gleichlaufende Oxydation zur Essigsäure mit nachfolgender Titration) einen erheblichen Zeitgewinn. Eine größere Genauigkeit und Empfindlichkeit sowie eine direkte Analyse ohne Störmöglichkeiten ist damit gegeben. Bei Verwendung von Wasserstoff als Trägergas (100°, 0,7 atü) liegt die Nachweisgrenze von Paraldehyd bei dem beschriebenen Arbeitsverfahren in der Größe von etwa 0,05%. Die Paraldehydzacke im Chromatogramm des Mageninhaltes (Abb. 1) entspricht 0,16%.

Im gegenständlichen Fall wurde folgendes Resultat erhalten:

Mageninhalt	70 ml	3,2 mg Paraldehyd	= 4,6 mg-%
Lunge ($\frac{1}{2}$)	580 g	6,4 mg Paraldehyd	= 1,1 mg-%
Gehirn ($\frac{1}{2}$)	630 g	23,1 mg Paraldehyd	= 3,7 mg-%

Eine weitere Möglichkeit zur quantitativen Bestimmung wäre die Beifügung einer flüchtigen Substanz zur Analysenlösung mit einer ähnlichen Retentionszeit (Zeit vom Einspritzpunkt bis zum Zackenmaximum) wie die gesuchte Substanz gewesen. Dann bezieht man die Flächengröße der gesuchten Substanz auf die Flächengröße der beigefügten Substanz (innerer Standard) und ist damit unabhängig von der tatsächlich eingespritzten Probenmenge, da nur das Verhältnis der beiden Komponenten maßgeblich ist. Allerdings ist ein exaktes Zumischen von der genauen Meßtechnik (Pipetten) abhängig und dürfte gerade bei forensischen Untersuchungen (geringste Mengen Untersuchungsmaterial) schwierig auszuführen sein. In unserem Laboratorium wird deswegen bei kleinsten Probenmengen die direkte Analyse durch Eingabe der Proben mit Präzisionsmikrospritzen bevorzugt.

Terpentinöl Ch 317/59

Eine geistig öfter verwirrte Frau von 64 Jahren sollte eine unbekannte Menge Terpentinöl getrunken haben. Der herbeigeholte Arzt machte eine Magenspülung. Am nächsten Tag wurde die Frau tot aufgefunden. Bei der zu spät veranlaßten Obduktion (am vierten Tage nach dem Tod) war die Leiche infolge Sommerhitze schon in sehr starke Fäulnis übergegangen. Bei der Obduktion (Assistent Dr. Boltz) wurde leichter Terpentingeruch im Darminhalt festgestellt.

Zur Untersuchung gelangte Darminhalt und Mageninhalt sowie die getrunkene Flüssigkeit. Die breiigen Körperflüssigkeiten wurden bei weinsaurer Reaktion einer Wasserdampfdestillation unterzogen. Im Destillat des Darminhaltes ließ sich ein terpentinolähnlicher Geruch

wahrnehmen, das Destillat des Mageninhaltes wies diesen Geruch nicht auf. Beide Destillate (je etwa 100 ml) wurden zweimal mit je 2 ml

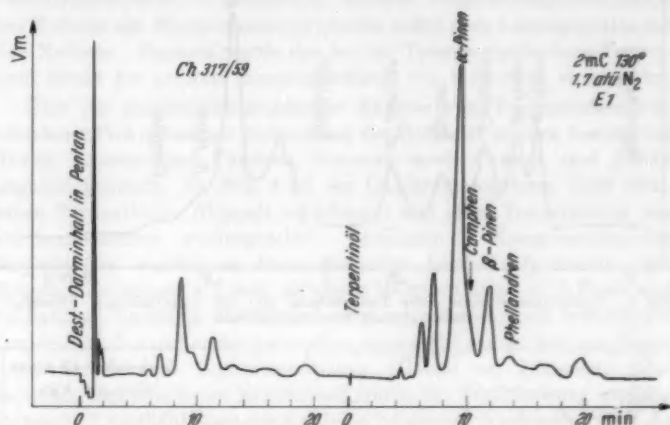


Abb. 3. Gaschromatogramme des Pentanextraktes von dem Destillat des Darminhaltes (Ch 317/59) und der aufgefundenen Flüssigkeit (Terpeninöl)

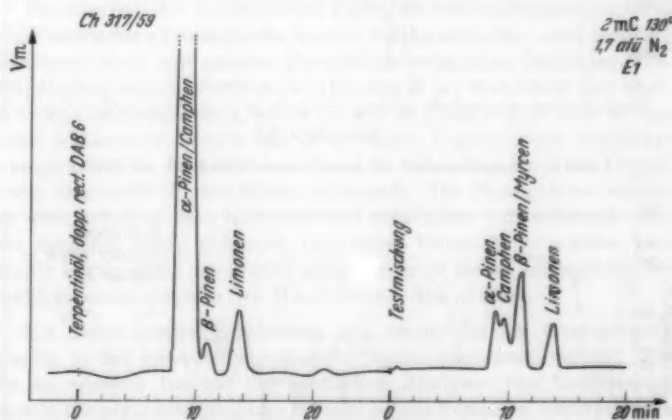


Abb. 4. Gaschromatogramme eines Terpeninöles (doppelt rektifiziert DAB 6) und einer Testmischung auf Silikonöl

n-Pentan ausgeschüttelt, das abgelassene Lösungsmittel über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und vorsichtig mit einem Warmluftstrom auf

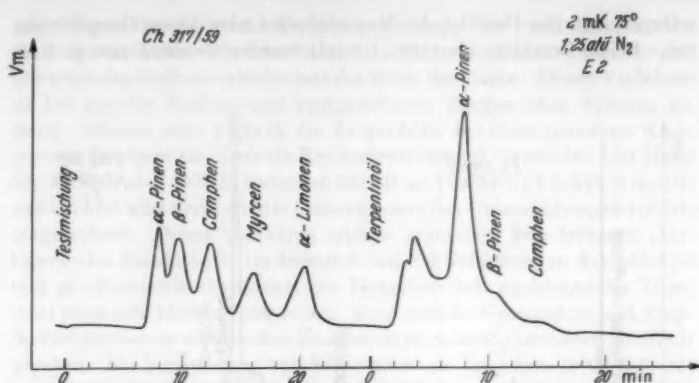


Abb. 5. Gaschromatogramme einer Testmischung und der aufgefundenen Flüssigkeit (Ch 317/59) auf Polyäthylenglykol

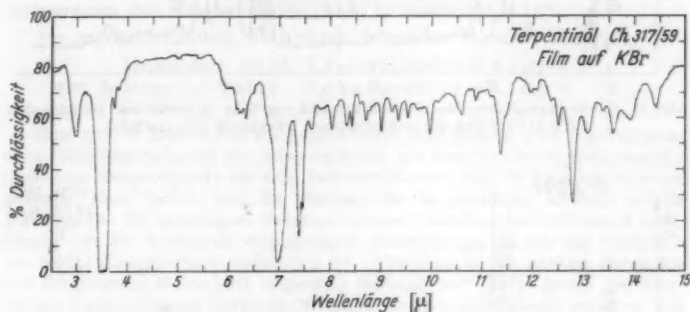


Abb. 6. Infrarotspektrum der aufgefundenen Flüssigkeit (Ch 317/59)

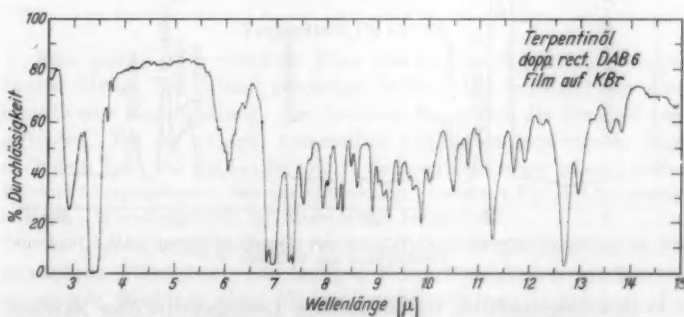


Abb. 7. Infrarotspektrum eines Terpentinöles (doppelt rektifiziert DAB. 6)

etwa 50 Mikroliter eingeengt. Mit diesen Lösungen wurde die gaschromatographische Bestimmung durchgeführt (Abb. 3). Die Versuchsbedingungen waren 130°, Trägergas Stickstoff, 1,7 Atmosphären, 2 m. Perkin-Elmer-Säule, C (Silikonöl), mittlere Schreiberempfindlichkeit. Der Extrakt des Mageninhaltes zeichnete außer dem Lösungsmittel nur eine Nullinie. Zugleich wurde das bei der Toten aufgefundene Terpeninöl direkt bei niedriger Empfindlichkeit des Schreibers eingespritzt.

Über die gaschromatographische Analyse von Terpeninölen verschiedener Provenienz zur Feststellung der Herkunft wurden bereits von BAYER, LIBERTI und CARTONI, STANLEY sowie CVERKAL und JANÁK Angaben gemacht. In Abb. 4 ist das Gaschromatogramm eines käuflichen Terpeninöles (doppelt rektifiziert) und einer Testmischung aus Reinkomponenten wiedergegeben. Sämtliche 8 Komponenten des Terpeninöles wurden im Darminhalt der Leiche aufgefunden. Als Hauptmenge konnte α -Pinen, geringere Mengen Camphen, β -Pinen und Phellandren eindeutig identifiziert werden¹. Das doppelt rektifizierte Terpeninöl, das zu Vergleichszwecken untersucht wurde, hat eine davon etwas verschiedene Zusammensetzung (Gehalt an Limonen). Zur Sicherung des erhaltenen Ergebnisses wurde die Testmischung und das Terpeninöl auch auf einer stark polaren Säule laufen gelassen (Säule K; Polyäthylenglykol) (Abb. 5). Eine deutliche Trennung von β -Pinen und Myrcen konnte erzielt werden.

Das Ergebnis der Analyse dieses Falles, die den eindeutigen Nachweis eines bestimmten Terpeninöles in einer Leiche erbrachte, wäre chemisch überhaupt nicht, mit anderen physikalisch-chemischen Methoden (UR-Spektrophotometrie, Refraktion, Drehung u. a.) bestenfalls nur angenähert zu erzielen gewesen, sofern die geringe Probenmenge (schätzungsweise 5 Mikroliter Terpeninöl) eine solche Untersuchung überhaupt ermöglicht hätte. In Abb. 6 und 7 sind die Infrarotspektren der Terpeninöle dargestellt (Perkin-Elmer, Infracord). Die Flüssigkeiten wurden als Film zwischen zwei Kaliumbromid-Scheibchen aufgenommen. Aus den Spektren lassen sich wohl qualitative Unterschiede ersehen, eine exakte Bestimmung der Einzelkomponenten ist jedoch unmöglich. Die Spektren entsprechen in den Hauptbanden dem α -Pinen.

Mit dieser kurzen Schilderung soll erneut auf die Gaschromatographie in der forensisch-chemischen Praxis hingewiesen werden. Für die an unserem Institut durchgeführten Analysen von Lacklösungsmitteln für gewerbehygienische Belange ist das Verfahren unentbehrlich. Von der Anwendung der Gaschromatographie in der Kriminalistik wird an Hand von einigen Beispielen an anderer Stelle berichtet werden.

¹ Die schwer erhältlichen Reinsubstanzen wurden liebenswürdigerweise von Herrn F. POBSCH der Firma Dragoco, Holzminden, zur Verfügung gestellt.

Zusammenfassung

Nach einer kurzen Betrachtung über die Gaschromatographie als analytische Methode wird auf die Anwendung in der gerichtschemischen Praxis eingegangen. Die Analyse einer Paraldehydvergiftung und einer Vergiftung mit Terpentinöl werden beschrieben, im letzten Fall gelang es, die Hauptkomponenten des Terpentinöles zu identifizieren.

Literatur

- BAYER, E.: Gaschromatographie. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1959.
- CURRY, A. S.: Toxicological analysis, review article. *J. Pharmacy Pharmacol.* **7**, 969 (1955).
- ČVRKAL, H., u. J. JANÁK: Anwendung der Gaschromatographie zur Identifizierung einiger Terpene aus ätherischen Ölen von Nadelbäumen. *Coll. czech. Commun.* **24**, 1967 (1959).
- DESTY, D. H.: Vapour phase chromatography; Proceedings of the symposium London 1956. London: Butterworths Sci. Publ. 1957.
- FELDSTEIN, M.: Application of infrared spectrophotometry and gas liquid chromatography to the analysis of volatile substances. *J. forensic Sci.* **5**, 266 (1960).
- KEULEMANS, A. I. M.: Gaschromatographie. Bearbeitet von E. CREMER. Weinheim: Verlag Chemie 1959.
- LIBERTI, A., and G. P. CARTONI: Analysis of essential oils by gas chromatography; Gas Chromatography 1958; Proc. of the second symposium Amsterdam 1958, by D. H. Desty. London: Butterworth Sci. Publ. 1958.
- MARIQ, L., et L. MOLLE: La détermination de l'alcoolémie par chromatographie en phase gazeuse. *Bull. Acad. roy. Méd. Belg.* **6**, 71 (1958).
- PESCOK, R. L.: Principles and practice of gaschromatography; New York: John Wiley & Sons 1959.
- PHILLIPS, C.: Gaschromatography. London: Butterworth Sci. Publ. 1956.
- STANLEY, R. G.: Terpene formation in pine; Biochemistry of wood; Proc. of the fourth Internat. Congr. of Biochemistry, Wien 1958, by K. KRATZL and G. BILLEK. London: Pergamon Press 1959.
- WEINIG, E., u. L. LAUTENBACH: Die Gaschromatographie als neue Methode in der forensischen Toxikologie und Kriminalistik. *Arch. Kriminol.* **122**, 11 (1958).
- WOLTERS, H.: Vapour fractometry (gas chromatography). Separation of primary, aliphatic alcohols (C_1-C_6) in dilute aqueous solutions. *Acta med. leg. (Liège)* **9**, 325 (1956).

Dr. G. MACHATA,

Institut für gerichtliche Medizin der Universität,
Wien IX/71 (Österreich), Sensengasse 2

Aus dem Institut für gerichtliche Medizin der Universität Helsinki
(Direktor: Prof. Dr. U. UOTILA)

Ultrarotspektroskopie in der gerichtskemischen Analytik

II. Mitteilung

**Chemische Untersuchung in 4 Todesfällen: 1. Tofranil-Vergiftung,
und kombinierte Vergiftungen, 2. Parathion und Endrin,
3. Nicotin und Parathion und 4. Pentymal, Disulfiram und Äthanol**

Von

**ANTTI R. ALHA, VEIKKO TAMMINEN, ANNA-LIISA MUKULA,
EEVA LEVONEN, AIRA RUOHONEN und EERO SALOMAA**

Mit 5 Textabbildungen

(Eingegangen am 24. Juni 1960)

In einer früheren Arbeit [ALHA u. TAMMINEN(a)] wurden 31 Fälle beschrieben, bei denen der Verdacht einer Vergiftung bestand, wobei die Identifizierung (26 Fälle) und auch der Ausschluß der in Verdacht kommenden Gifte (5 Fälle) in erster Linie auf der UR-spektroskopischen Untersuchung beruhte.

In den hier vorliegenden 4 Fällen wurde ebenfalls die Identifizierung durch eine UR-spektroskopische Untersuchung gesichert.

Bei einem Fall handelt es sich um eine tödliche Vergiftung mit Tofranil. Tofranil ist eine neue antidepressive Arznei (Thymolepticum). Das Präparat erschien 1958/59 auf dem Markt [Geigy: Tofranil; Imipramine; N(γ -Dimethylaminopropyl)iminodibenzyl-hydrochlorid; Dragées und Ampullen zu 25 mg].

Die übrigen drei Vergiftungen waren kombinierte Vergiftungen und zwar mit Parathion und Endrin, mit Nicotin und Parathion und mit Pentymal, Disulfiram und Äthanol. Wir hielten es für sachdienlich, die angeführten 3 kombinierten Vergiftungen als Sonderfälle zu veröffentlichen.

Tofranil und Endrin waren zum erstenmal Untersuchungsobjekte des gerichtsmedizinischen Institutes.

Für die chemische Untersuchung der Fälle waren die bei der Obduktion entnommenen Proben eingeliefert worden: feste Organe, Magen mit Inhalt, gleichfalls Darm sowie Blut in Flaschen. Bei den Fällen 1, 3 und 4 gab es außerdem noch Harn in Flaschen, im Fall 1 Magenspülflüssigkeit und im Fall 4 Blut in präparierten Röhrchen (nach WIDMARK).

Fall 1. Tofranil-Vergiftung¹

D-Nr. 525/59 (Obduktion vom Bezirksarzt A. HELMINEN des Regierungsbezirks Turku und Pori ausgeführt). 28jährige Frau eines Hauptmanns, die angab, am 4. 8. 59 200 Dragées Tofranil, die sie zur Behandlung ihres Depressionszustandes bekommen hatte, eingenommen zu haben. Sie starb nach 3 Std im Krankenhaus, in dem noch eine Magenspülung vorgenommen werden konnte.

Für eine vorbereitende Untersuchung standen Tofranil-Ampullen zur Verfügung, aus denen „Tofranil“ und „Tofranil-Base“ sowie „Tofranil-Base-HCl“ gewonnen wurden.

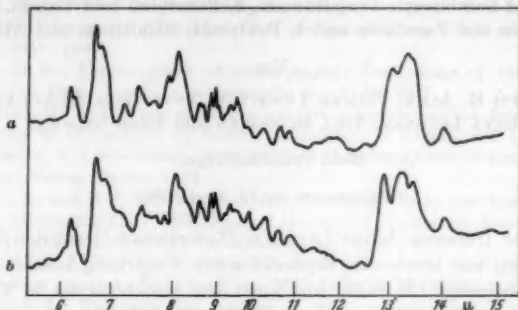


Abb. 1. UR-Spektren von: a „Tofranil-Base“, b „Tofranil“ (in KBr)

Aus dem Äthanolextrakt des Abdampfrückstandes der Ampullen wurde kristallines hellbraunes „Tofranil“ isoliert, das sich auch in Aceton löste. Ausschütteln der wäßrigen alkalischen „Tofranil“-Lösung mit Äther lieferte die ölige „Tofranil-Base“, aus der mit verdünnter Salzsäure nach dem Eindampfen bis zur Trockne schwach grünliches kristallines „Tofranil-Base-HCl“ erhalten wurde.

Die UR-Spektren von „Tofranil“ und „Tofranil-Base“ sind in Abb. 1 wiedergegeben.

Die „Tofranil-Base“ zeigt in Äthanol im UV-Bereich ein Absorptionsmaximum von 253 m μ (Abb. 2). Bei der Wellenlänge von 270 m μ beträgt der Extinktionskoeffizient (1 cm-Cuvette, γ /ml) $\epsilon = 0,0253$.

Mittels Fleckenreaktionen wurde folgendes nachgewiesen: a) Mit Säurereagentien (konz. H₂SO₄, MARQUIS, MECKE, FRÖHDE usw.) zeigten „Tofranil“ und „Tofranil-Base“ eine schwach grüne Färbung, die allmählich in blau überging. „Tofranil-Base-HCl“ dagegen gab sofort eine stark blaue Färbung. b) „Tofranil-Base-HCl“ gab mit verdünnter wäßriger FeCl₃-Lösung einen erbsengrünen Farbton, der bei Säurezusatz

¹ Während der Abfassung dieses Manuskriptes wurde dem gerichtsmedizinischen Institut ein weiterer Tofranil-Vergiftungstodesfall, D-Nr. 147/60, zur Untersuchung übergeben. Als eingenommene Menge wurden 199 Dragées angegeben.

blaugrün wurde. Diese Reaktion gab „Tofrasil“ nicht. c) „Tofrasil“ und „Tofrasil-Base-HCl“ bildeten mit Co-rhodanid (SCHULDNER) einen türkisblauen Niederschlag.

Bei der papierchromatographischen Untersuchung im System BF_3 (MUNIER u. MACHEBOEUF): 5 Vol.-% HCO_2H — mit Wasser gesättigtes n-Butanol, nach der aufsteigenden Methode, lieferten „Tofrasil“, „Tofrasil-Base“ und „Tofrasil-Base-HCl“ beim R_f -Wert 0,83 einen im UV-Licht blau fluoreszierenden, mit dem Dragendorff-Reagens sich rot färbenden und mit 0,2% iger wäßriger Co-rhodanid-Lösung sich blau färbenden Flecken. Außerdem ließ sich beobachten, daß „Tofrasil-Base-HCl“ oberhalb des genannten Fleckens mit dem $\text{FeCl}_3\text{—H}_2\text{SO}_4$ -Reagens (konz. $\text{H}_2\text{SO}_4\text{—H}_2\text{O}$ 3:2 und einige Kristalle FeCl_3 , so daß die Lösung schwach gelb ist) einen kleinen sichtbar werdenden Flecken gab, der fast von der oberen Grenze des ersteren Fleckens ausging.

Offenbar hatte sich bei der HCl-Behandlung der „Tofrasil-Base“ ein Umwandlungsprodukt gebildet.

Von den Proben der Verschiedenen wurden untersucht 1. 280 ml Magenspülflüssigkeit, 2. 150 g Magen mit Inhalt, 3. 700 g Leber und 4. 310 ml Harn. Zur Isolierung der organischen Substanzen wurde

Aceton benutzt (ALHA u. LINDFORS). Die erhaltene weinsaure wäßrige Lösung, von Fetten und Proteinen befreit, wurde zuerst mit Äther extrahiert und die Ätherlösung verworfen. Die wäßrige Lösung wurde alkalisch gemacht und erneut mit Äther extrahiert. Der Verdampfungsrückstand des Ätherextraktes, „alkalischer Rückstand“, wurde auf den Gehalt an Tofrasil untersucht.

Tofrasil und sein Abbauprodukt ließen sich in den Untersuchungsobjekten 1., 2. und 3. nachweisen, in 4. (Urin) aber nur das Abbauprodukt.

Die aus 1. und 2. erhaltenen „alkalischen Rückstände“ gaben das gleiche UR-Spektrum wie „Tofrasil-Base“, die Fleckenreaktionen aber waren die gleichen wie für „Tofrasil-Base-HCl“.

3. Aus Leber wurden 78 mg ölgiger „alkalischer Rückstand“ isoliert, dessen UR-Spektrum erwies, daß es sich um unreine „Tofrasil-Base“ handelte. Die Fleckenreaktionen waren die gleichen wie für „Tofrasil-Base-HCl“, und bei der papierchromatographischen Untersuchung wurde ein Flecken vom R_f -Wert 0,9 erhalten, der im UV-Licht fluoreszierte und mit dem Dragendorff- und Co-rhodanid-Reagens die typischen Tofrasilfärbungen lieferte, beim Besprühen mit $\text{FeCl}_3\text{—H}_2\text{SO}_4$ aber sich vollständig blau färbte (Abbauprodukt). Die Hälfte des „alkalischen Rückstandes“ wurde gereinigt. Hierzu wurde in 5 ml verdünnter Weinsäurelösung

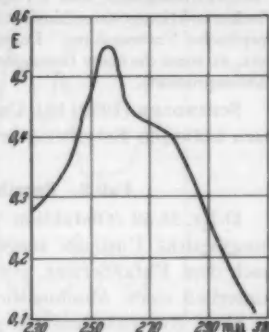


Abb. 2. UV-Absorptionskurve von „Tofrasil-Base“ (16,38 μg in 1 ml Äthylalkohol bei 1 cm Schichtdicke)

gelöst, filtriert und mit Äther extrahiert. Die ätherische Lösung wurde verworfen. Die wäßrige Lösung wurde dann alkalisch gemacht und mit Äther ausgezogen. Nach dem Abdampfen des Äthers hinterblieben etwa 6 mg Substanz. Das UR-Spektrum des Rückstandes war das gleiche wie das der „Tofranil-Base“, die Fleckenreaktionen aber wiederum dieselben wie für „Tofranil-Base-HCl“. Bei der papierchromatographischen Untersuchung wurde jetzt jedoch ein in sich abgeschlossener „Tofranil“-Flecken und oberhalb dieses Fleckens ein kleiner „oberer Fleck“ nachgewiesen. Die UV-spektrophotometrische Untersuchung ergab das Spektrum der „Tofranil-Base“, und auf Grund der Bestimmung enthielt der Rückstand 4,1 mg „Tofranil-Base“ (oder 8,3 mg/700 g Leber).

4. Aus Harn wurden etwa 10 mg „alkalischer Rückstand“ gewonnen. Dessen UR-spektroskopische und UV-spektrophotometrische Bestimmung wie auch die Fleckenreaktionen waren hinsichtlich Tofranil negativ, ebenfalls die papierchromatographische Untersuchung. Dagegen zeigte sich mit dem $\text{FeCl}_3\text{—H}_2\text{SO}_4$ -Reagens dort, wo sonst die obere Grenze des Tofranilfleckens liegt, ein blaugefärbter Flecken (Abbauprodukt).

SCHINDLER (1959) hat Untersuchungen u. a. über die aus Menschenharn isolierten Entgiftungsprodukte des Tofranils durchgeführt.

Fall 2. Parathion- und Endrin-Vergiftung

D-Nr. 25/59 (Obduktion vom Bezirksarzt B. HOLMSTÉN des Regierungsbezirks Uusimaa ausgeführt). Eine 28jährige Bauersfrau hatte, nach dem Unfallbericht, etwa 40 g Myrentrin zu sich genommen. Sie hinterließ einen Abschiedsbrief. Die Verschiedene war 9 Jahre früher in einer Nervenheilanstalt gewesen. Myrentrin ist ein Maulwurfgift, das etwa 19,5% Endrin enthält.

Zur Vorprobe wurden 10 g Mageninhalt mit Wasserdampf destilliert und das Destillat mit Petroläther ausgeschüttelt. Der Verdampfungsrückstand der Petrolätherlösung hatte einen endrinartigen Geruch und gab eine positive Beilsteinsche Halogenprobe. Außerdem zeigte der Rückstand beim Erwärmen mit Alkali eine intensive gelbgrüne Färbung, eine für Parathion charakteristische Reaktion, was darauf hinweist, daß es sich offenbar um eine kombinierte Parathion- und Endrin-Vergiftung handelte.

In früheren Arbeiten (HJELT u. MUKULA sowie MUKULA) wurden Methoden zum Analysieren von Parathion beschrieben. Endrinfälle aber sind früher nicht vorgekommen.

Zur vorbereitenden Untersuchung wurde von der *O/Y Shell A/B* technisches Endrin (etwa 94%ig) erhalten, das durch Umkristallisieren aus Äthanol gereinigt wurde.

Endrin löst sich in Petroläther (etwa 3,6 g/100 ml), aber sehr schlecht in Wasser. Bei der Wasserdampfdestillation von 100 mg Substanz wurden durch Extraktion des 500 ml fassenden Destillates mit Petroläther 64 mg Endrin zurückgewonnen.

Bei der Alkalibehandlung bleibt Endrin unverändert, während Parathion dagegen schnell verseift wird. Frühere Erfahrungen erwiesen,

daß u. a. aus Organen stammende, fetthaltige Stoffe die Verseifung des Parathions verlangsamen, und es wurde festgestellt, daß dem Endrin gleiche Eigenschaften zukommen.

Endrin zeigt einen charakteristischen Geruch (NEGHERBON), der auch bei Gegenwart von Parathion wahrnehmbar ist.

Endrin weist keine Absorptionen im Wellenlängenbereich von 260 bis 280 μ auf, Parathion dagegen zeigt ein Absorptionsmaximum bei 274 μ .

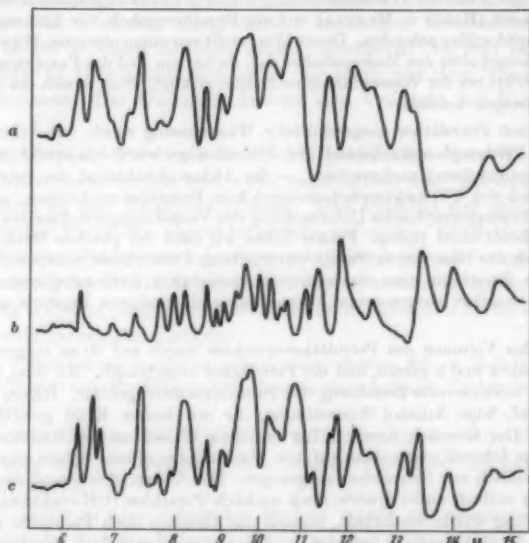


Abb. 3. UR-Spektren von: a Parathion, b Endrin, c Parathion + Endrin 1:1 (in KBr)

In Abb. 3 sind die UR-Spektren von Endrin und Parathion und von einem 1:1-Gemisch der beiden Substanzen wiedergegeben.

Bei der Untersuchung der Organproben der Verstorbenen zielten die Analysen auf folgendes: a) auf Parathion aus 25 g Mageninhalt, b) auf Paranitrophenol aus 100 g Blut, c) auf Endrin 1. aus 50 g Mageninhalt, 2. aus 100 g Leber, 3. aus 100 g Nieren und 4. aus 100 g Hirn.

Die Untersuchungsobjekte wurden mit Weinsäure angesäuert und mit Aceton wie folgt behandelt. Die 4fache Menge Aceton wurde in kleinen Portionen zugegeben. Nach $\frac{1}{2}$ stündigem Schütteln auf der Schüttelmaschine wurde filtriert und das Aceton im Vakuum abdestilliert. Alle Destillationsrückstände wurden mit Petroläther extrahiert. Die Petrolätherauszüge wurden mit verdünntem KOH, verdünntem HCl und Wasser nacheinander gewaschen und filtriert.

a) Nach dem Abdestillieren des Petroläthers wurde der Rückstand einer Wasserdampfdestillation unterworfen, bis 500 ml überdestilliert waren. Das Destillat wurde erneut mit Petroläther extrahiert, der Extrakt wie zuvor gewaschen und filtriert und dann auf 25 ml eingengt. Ein Teil dieser Lösung wurde eingedampft und UR-spektroskopisch untersucht [ALHA u. TAMMINEN (a)]. Spektrum: Gemisch von Parathion und Endrin (Abb. 3). Ein anderer Teil des Abdampfückstandes der Petrolätherlösung wurde mit wäßriger Kalilauge verseift. Der Ätherauszug des angesäuerten Reaktionsgemisches wurde papierchromatographisch untersucht, wobei an der Stelle für Paranitrophenol, R_f 0,48 (HJELT u. MUKULA) ein in Ammoniakatmosphäre sich gelb färbender Flecken erhalten wurde. Von einer aliquoten Menge (2 ml) der Petrolätherlösung wurde UV-spektrophotometrisch Parathion bestimmt (HJELT u. MUKULA) und ein Parathiongehalt von 52,5 mg/500 ml Wasserdampfdestillat gefunden. Dieser Wert stellt nur einen etwaigen Minimalwert des Parathiongehaltes des Mageninhaltes dar, da nur ein Teil des Parathions in das 500 ml-Destillat bei der Wasserdampfdestillation gelangt, wenn es sich um so große Parathionmengen handelt.

b) Die mit Petroläther ausgeschüttelte Wasserlösung wurde mit Äther extrahiert. Im Verdampfungsrückstand des Ätherauszugs wurde papierchromatographisch Paranitrophenol nachgewiesen. — Im Abdampfückstand des Petrolätherextraktes ließ sich UV-spektrophotometrisch kein Parathion nachweisen, und auch die papierchromatographische Untersuchung des Verseifungsproduktes erwies, daß Paranitrophenol nicht vorlag. Früher haben wir nach der gleichen Methode verschiedentlich das Blut von an Parathionvergiftung Verstorbener untersucht, wobei hinsichtlich Parathion stets ein negatives, hinsichtlich Paranitrophenol aber in der mit Petroläther ausgezogenen Wasserlösung ein positives Ergebnis gefunden wurde.

c) 1. Das Volumen des Petrolätherextraktes wurde auf 50 ml eingestellt, in 2 gleiche Teile a und b geteilt, und der Petroläther abgedampft. Mit dem Ansatz a wurde eine orientierende Zersetzung des Parathions durchgeführt. Hierzu wurden 50 ml 50 vol.-%ige Äthanol-Wasserlösung, die mit festem KOH gesättigt war, zugesetzt. Das Gemisch wurde 1 Tag auf dem Wasserbad am Rückflußkühler erhitzt. Das Äthanol wurde dann auf dem Wasserbad in offener Schale abgedampft und das Gemisch mit Petroläther ausgezogen. Der Abdampfückstand der Petrolätherlösung enthielt außer Endrin noch reichlich Parathion (UR-spektroskopisch). Die Verseifung wurde wiederholt, wonach das Gemisch noch Parathion enthielt. Erst nach der 3. Verseifung ließ sich im Petrolätherextrakt kein Parathion mehr nachweisen. Mit dem Ansatz b wurden dann die 3 Verseifungen aufeinanderfolgend vorgenommen, wonach Parathion nicht mehr nachgewiesen werden konnte. Der Verdampfungsrückstand des letzten Petrolätherextraktes wurde mit Wasserdampf destilliert und 1100 ml Destillat aufgefangen. Im Kühler verblieb kristalline Substanz und das Destillat war trüb. Der Kühler wurde mit Petroläther gespült und das Destillat mit Petroläther extrahiert. Die vereinigten Auszüge wurden mit verdünntem KOH, verdünntem HCl und Wasser gewaschen, filtriert und der Petroläther abgedampft. Als Rückstand hinterblieben 89,5 mg farblose kristalline, nach Endrin riechende Substanz, die eine positive Beilsteinsche Halogenprobe gab und UR-spektroskopisch sich als Endrin erwies. Der Gehalt betrug somit wenigstens 89,5 mg/25 g Mageninhalt.

d) 2.—4. wurden in gleicher Weise wie c) 1. untersucht. In keinem der Abdampfückstände der Petrolätherextrakte des zum Schluß erhaltenen Wasserdampfdestillats war Endrin UR-spektroskopisch nachweisbar. Mit der Beilsteinschen Halogenprobe ließ sich kein sicheres Ergebnis erzielen.

In den Untersuchungen wurde somit im Mageninhalt sowohl Parathion als auch Endrin und im Blut Paranitrophenol nachgewiesen. Endrin ließ sich weder in der Leber noch in der Niere oder im Hirn nachweisen. Man gewinnt daher den Eindruck, daß die Grundursache des Todes eine Parathionvergiftung war und nicht eine Endrinvergiftung, wie im Unfallbericht vermutet wurde.

Fall 3. Nicotin- und Parathion-Vergiftung

D-Nr. 625/59 (Obduktion vom Bezirksarzt B. HOLMSTÉN des Regierungsbezirks Uusimaa ausgeführt). 44-jähriger Geschäftsmann. Am 19. 9. 59 rief er einen Kollegen seiner Gesellschaft an und teilte diesem mit, daß er Gift genommen habe. Er starb auf dem Transport zum Krankenhaus. Der Obduzent äußerte den Verdacht auf Nicotinvergiftung.

Zur Vorprobe wurde ein Teil des Mageninhaltes einer Wasserdampfdestillation unterworfen und zwar zunächst a) eine weinsäure Lösung und dann b) eine alkalische Lösung. Das Destillat der sauren Lösung gab die für Parathion charakteristische gelbgrüne KOH-Reaktion. Im Destillat der alkalischen Lösung wurde Nicotingeruch festgestellt. Der Ätherauszug des Destillats gab bei der papierchromatographischen Untersuchung mit dem Dragendorff-Reagens an der gleichen Stelle wie Nicotin einen sich färbenden Flecken.

Die Untersuchung wurde im aufsteigenden System BF_3 (s. Fall 1) ausgeführt, in dem Nicotin mit dem Dragendorff-Reagens einen farbigen Flecken beim R_f -Wert 0,18 liefert.

Auch in diesem Fall handelte es sich offenbar um eine kombinierte Vergiftung und als Aufgabe blieb, sowohl Parathion als auch Nicotin zu analysieren.

Die Untersuchung folgender Proben wurde vorgenommen: 1. 50 g Mageninhalt, 2. 200 g Leber, 3. 50 g Blut und 4. 30 ml Harn.

Die Untersuchungsobjekte wurden mit Weinsäure angesäuert. Mageninhalt, Leber und Blut wurden erst mit Aceton wie im Fall 2 behandelt. Die daraus erhaltenen Wasserlösungen wurden mit Petroläther extrahiert. Die Petrolätherextrakte wurden auf Parathion untersucht (a). Die Rückstände des Ausschüttelns von Leber und Blut wie auch der Harn wurden direkt mit Äther extrahiert. Die Ätherextrakte wurden auf Paranitrophenol untersucht (b). Die bei den zuvor angeführten Extraktionen zurückbleibenden wäßrigen Lösungen aller Untersuchungsobjekte wurden mit KOH etwa 1 N alkalisch gemacht und mit Äther extrahiert. Die Abdampfrückstände der Ätherextrakte wurden auf Nicotin untersucht (c).

a) Parathion. Die Abdampfrückstände der Petrolätherextrakte wurden mit Wasserdampf destilliert. Im Fall von Leber und Blut wurden 150 ml, im Fall des Mageninhaltes 2600 ml Destillat aufgefangen. Die Destillate von Leber und Blut wurden vollständig mit Petroläther extrahiert, vom Destillat des Mageninhaltes 1000 ml (5maliges Ausschütteln mit $\frac{1}{10}$ des Volumens).

Der Verdampfungsrückstand des aus dem Mageninhalt erhaltenen Petrolätherauszuges betrug 111,7 g ölige Substanz. Der Rückstand wurde in der gleichen Weise

wie im Fall 2a) untersucht: Ein Teil lieferte das gleiche UR-Spektrum wie Parathion, ein zweiter durch Verseifen Paranitrophenol, das papierchromatographisch nachgewiesen wurde, und ein dritter das UV-Spektrum von Parathion. Auf Grund der Auswaage enthielt das gesamte Destillat etwa 290 mg Parathion.

Die geringfügigen Abdampfrückstände der aus Leber und Blut erhaltenen Petrolätherextrakte wurden papierchromatographisch nach KARLOG untersucht. In keinem von beiden war Parathion oder Paraoxon nachweisbar.

b) Paranitrophenol. Die sauren Ätherextrakte wurden mit verdünnter wäßriger Ammoniaklösung geschüttelt, die ammoniakalischen Lösungen mit verdünnter H_2SO_4 angesäuert und mit Äther ausgeschüttelt. Bei der mit dem Abdampfrückstand der ätherischen Lösung durchgeführten papierchromatographischen Untersuchung wurde im Fall des Blutes Paranitrophenol nachgewiesen; in der Leber oder im Harn ließ sich dieses jedoch nicht nachweisen.

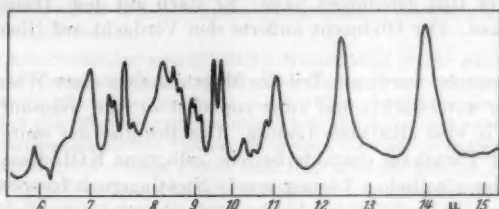


Abb. 4. UR-Spektrum von Nicotin (in CS_2)

c) Nicotin. Die Verdampfungsrückstände der aus der alkalischen Lösung erhaltenen Ätherextrakte wogen: aus dem Mageninhalt 594 mg, aus der Leber etwa 1,3 mg und aus dem Harn etwa 5 mg. Mit einem Teil der Abdampfrückstände wurde eine papierchromatographische Untersuchung durchgeführt. In allen Rückständen mit Ausnahme des aus Blut erhaltenen Rückstandes wurde Nicotin nachgewiesen.

Das UR-Spektrum des aus dem Mageninhalt erhaltenen Rückstandes zeigte, daß dieser aus leicht verunreinigtem Nicotin bestand. Deshalb wurden 380 mg Rückstand mit 10 ml 1 N KOH versetzt und 1 Std auf dem Wasserbad erhitzt. Dann wurde das Gemisch mit verdünnter H_2SO_4 angesäuert, 2mal mit dem gleichen Volumen an Äther ausgeschüttelt und der Äther verworfen. Die wäßrige Lösung wurde dann etwa 1 N hinsichtlich KOH gemacht und 2mal mit dem gleichen Volumen an Äther ausgeschüttelt, die ätherische Lösung mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Als Rückstand hinterblieben 256 mg Substanz, die das gleiche UR-Spektrum wie Nicotin (Suchard, reinst) (Abb. 4) ergaben. Auf Grund der Resultate enthielt der Mageninhalt wenigstens etwa 400 mg Nicotin/50 g.

Außerdem wurde mit dem Michel-Verfahren nachgewiesen, daß die Cholinesteraseaktivität des Blutes nicht gesunken war.

Bei der Untersuchung der Organproben wurde somit zwar im Mageninhalt Nicotin und Parathion, aber in Leber und Harn nur Nicotin nachgewiesen. Da außerdem die Cholinesteraseaktivität normal war, ist anzusehen, daß in diesem Fall beim Vergiftungstod das Nicotin die entscheidende Rolle spielt hat.

Fall 4. Pentymal-, Disulfiram- und Äthanol-Vergiftung

D-Nr. 81/60 (Obduktion von Prof. Dr. U. UOTILA ausgeführt). 43jähriger Vertreter. Nach Angaben der Frau des Verschiedenen hatte dieser reichlich Alkohol genossen. Am 4. 2. 60 war er am Morgen nach Hause gekommen und hatte mit Selbstmord gedroht. Um 8 Uhr hatte er 5 Tabletten Disulfiram (Antabus 0,5) und 20 Tabletten Pentymal (Amytal 0,1) zu sich genommen. Der sofort herbeigerufene Arzt stellte fest, daß der Untersuchte in schwerer Bewußtlosigkeit lag, und ordnete die Überführung des Patienten in ein Krankenhaus an, wo er um 10³⁰ Uhr starb.

Bei der chemischen Untersuchung wurde Disulfiram im Mageninhalt und Pentymal im Mageninhalt und in der Leber festgestellt. Bei der

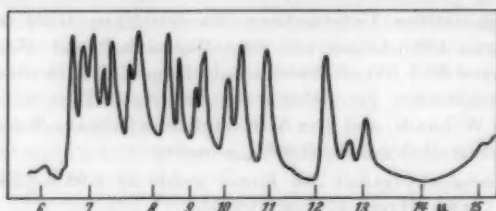


Abb. 5. UR-Spektrum von Disulfiram (in KBr)

Untersuchung, die mit 1.5 g Mageninhalt und 2. 200 g Leber ausgeführt wurde, kam zur Isolierung zunächst Aceton zur Anwendung (ALHA u. LINDFORS).

1. Die proteinfreie, weinsäure „Fettmasse“ wurde mit Chloroform extrahiert und die Chloroformlösung weiter mit verdünntem KOH extrahiert.

Die Chloroformlösung wurde mit verdünntem HCl und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und mit Tierkohle behandelt. Der nach dem Abdampfen des Chloroforms verbliebene Rückstand wurde 2mal aus Äthanol umkristallisiert und so 5,2 mg gelbliche Kristalle erhalten. Bei der UR-spektroskopischen Untersuchung gab die Substanz das gleiche Spektrum wie Disulfiram (Abb. 5). Außerdem wurde aus der Substanz mit Kuprojodid in CCl_4 (DOMAR, FREDGA u. LINDERHOLM) wie auch mit Kupfersulfat durch Erwärmen in Äthanol (NÄRÄNEN u. TAMMINEN sowie ALHA, HJELT u. TAMMINEN) Kupridiäthylthiocarbamat hergestellt.

Die KOH-Lösung wurde mit Salzsäure angesäuert und ausgeäthert. Die ätherische Lösung wurde nach ALHA u. TAMMINEN (a) wie folgt gereinigt und getrennt: Der Äther wurde abgedampft und der Rückstand in etwa 200 ml heißem Wasser gelöst. Die abgekühlte Lösung wurde filtriert und das Filtrat mit Äther extrahiert. Die ätherische Lösung wurde mit Pufferlösung vom pH 7,2 geschüttelt und letztere verworfen. Die Ätherlösung wurde mit verdünntem KOH ausgeschüttelt, die alkalische Lösung dann angesäuert und mit Äther ausgezogen. Der Verdampfungsrückstand der Ätherlösung wurde noch durch Dekantieren mit Petroläther gereinigt. Als Endergebnis in dieser Gruppe schwach saurer Stoffe wurden 70 mg kristalline farblose Substanz erzielt, deren UR-Spektrum mit dem von Pentymal identisch

war und die bei der papierchromatographischen Untersuchung (HJELT, LEPPÄNEN u. TAMMINEN) an derselben Stelle wie Pentymal einen Flecken lieferte.

2. Die proteinfreie, weinsaure „Fettmasse“ wurde abfiltriert.

a) Der Rückstand wurde mit Hinsicht auf eventuell vorliegendes Disulfiram einer Untersuchung unterworfen (ALHA, HJELT u. TAMMINEN). Hierbei kam eine papierchromatographische Reinigung zur Anwendung und als Lösungsmittel Isopropanol—Petroläther—Wasser 2:4:1. Das Ergebnis war negativ.

b) Das Filtrat wurde mit Äther extrahiert und die ätherische Lösung wie in 1. (Pentymalteil) gereinigt und getrennt. In der Gruppe der schwach sauren Stoffe wurden hierbei 16 mg farblose kristalline Substanz erhalten, die wie zuvor Pentymal darstellte.

Es wurden ferner noch 50 ml Harn und 2 ml Blut untersucht (LINDERHOLM u. BERG), in denen weder Diäthylthiocarbamat noch Disulfiram nachgewiesen wurden.

Zur qualitativen Untersuchung der flüchtigen Gifte wurde ein Gemisch von 150 g Organ und 20 g Mageninhalt mit Wasserdampf destilliert und 50 + 100 ml Destillat aufgefangen. Das Destillat gab die Allgemeinreaktionen für Äthanol (ALHA, RAEKALLIO u. MUKULA). Nach dem Widmark- und dem ADH-Verfahren [ALHA u. TAMMINEN (b)] wurde als Blutalkohol 0,96—0,99‰ gefunden.

Der Acetaldehydgehalt des Blutes wurde zu 0,93 mg/100 ml Blut bestimmt (ALHA, HJELT u. TAMMINEN).

Auf Grund der in der referierten Arbeit durchgeführten Untersuchungen kann man das Ergebnis nicht mit Sicherheit als erhöhten Wert betrachten.

Im Mageninhalt und in der Leber des Verstorbenen wurden somit größere Mengen Pentymal nachgewiesen, das für sich schon ausgereicht hätte, die tödliche Vergiftung zu erklären. Es ist möglich, daß die im Organismus des Verstorbenen befindliche geringe Alkoholmenge sowie die von ihm eingenommenen Antabustabletten auf den aus dem Unfallbericht hervorgehenden, für eine Vergiftung mit reinem Pentymal etwas ungewöhnlich schnellen Verlauf eingewirkt haben.

Zusammenfassung

Die gerichtskemische Untersuchung der bei der Obduktion entnommenen Proben von 4 Vergiftungstodesfällen wird beschrieben. Bei einem Fall handelte es sich um eine Tofranil-Vergiftung, bei den drei anderen um kombinierte Vergiftungen. Zur Abtrennung wurde Aceton verwandt. Die Identifizierung wurde durch eine UR-spektroskopische Untersuchung gesichert.

Fall 1. Tofranil-Vergiftung. Tofranil wurde in der Magenspülflüssigkeit, im Magen und Mageninhalt und in der Leber nachgewiesen. Im Harn wie auch in den gerade genannten Proben wurde außerdem das Vorliegen eines Abbauproduktes festgestellt.

Tofrasil gibt mit Säurereagentien eine grünliche, allmählich in blau übergehende Färbung sowie mit dem Co-rhodanid-Reagens eine türkisblaue Fällung. Bei der papierchromatographischen Untersuchung wurde ein im UV-Licht blau fluoreszierender Flecken nachgewiesen, der sich mit dem Dragendorff- und dem Co-rhodanid-Reagens sichtbar machen ließ.

Das Abbauprodukt gibt mit den Säurereagentien eine stark blaue Färbung sowie mit einer wäßrigen FeCl_3 -Lösung einen erbsengrünen Farbton, der bei Säurezusatz in blaugrün übergeht, und bei der papierchromatographischen Untersuchung einen Flecken, der sich mit dem $\text{FeCl}_3\text{—H}_2\text{SO}_4\text{—H}_2\text{O}$ -Reagens blau färbt.

Fall 2. Parathion- und Endrin-Vergiftung. Parathion und Endrin wurden im Mageninhalt nachgewiesen.

Der Mageninhalt wurde nach der Acetonbehandlung mit Wasserdampf destilliert und im Petrolätherextrakt des Destillates ein Gemisch von Parathion und Endrin UR-spektroskopisch nachgewiesen.

Parathion wurde UV-spektrophotometrisch und Endrin nach alkalischer Verseifung UR-spektroskopisch bestimmt, p-Nitrophenol wurde papierchromatographisch nachgewiesen.

Im Blut war Paranitrophenol nachweisbar. In Leber, Niere und Hirn ließ sich kein Endrin finden.

Fall 3. Nicotin- und Parathion-Vergiftung. Nicotin war im Mageninhalt und in der Leber nachweisbar, aber nicht im Blut. Parathion wurde im Mageninhalt nachgewiesen, ließ sich aber weder in Leber noch in Blut nachweisen.

Zur Untersuchung wurden nach der Acetonbehandlung die gewonnenen sauren, wäßrigen Lösungen mit Petroläther extrahiert und danach mit Äther. Die Petrolätherextrakte wurden auf Parathion und Paraoxon und die Ätherextrakte auf p-Nitrophenol untersucht. Die saure wäßrige Lösung wurde alkalisch gemacht, mit Äther extrahiert und die Ätherlösung auf Nicotin untersucht.

Im Harn wurde nur Nicotin gefunden. Die Cholinesteraseaktivität des Blutes war normal.

Fall 4. Pentymal-, Disulfiram- und Äthanol-Vergiftung. Aus Mageninhalt und Leber wurde Pentymal isoliert, aus Mageninhalt Disulfiram.

Das Vorliegen des letztgenannten wurde außer auf UR-spektroskopischem Wege auch durch Darstellung des Kupridiäthylthiocarbamates, das UV-spektrophotometrisch identifiziert wurde, bewiesen. Dagegen ließen sich weder in der Leber noch im Blut oder Harn Disulfiram oder Diäthylthiocarbamat nachweisen.

Qualitativ wurde in den Organproben Äthanol festgestellt. Als Blutalkohol wurde nach dem Widmark- und ADH-Verfahren 0,96—0,99‰ gefunden. Bei Verwendung des p-Hydroxydiphenylreagens betrug der Acetaldehydgehalt des Blutes 0,93 mg/100 ml Blut.

Literatur

- ALHA, A. R., E. HJELT and V. TAMMINEN: Disulfiram-alcohol intoxication. *Acta pharmacol. (Kbh.)* **13**, 277 (1957).
- ALHA, A. R., and R. LINDFORS: Use of acetone in the isolation of organic poisons from biological material. *Ann. Med. exp. Fenn.* **37**, 149 (1959).
- ALHA, A. R., J. RAEKALLIO and A.-L. MUKULA: Detection of methanol poisoning. *Ann. Med. exp. Fenn.* **36**, 444 (1958).
- ALHA, A. R., and V. TAMMINEN (a): Infrared spectroscopy in forensic chemical identification. *Ann. Med. exp. Fenn.* **37**, 157 (1959).
- ALHA, A. R., and V. TAMMINEN (b): Modification of the ADH-method in the determination of blood alcohol. *Ann. Med. exp. Fenn.* **38**, 121 (1960).
- DOMAR, G., A. FREDGA and H. LINDERHOLM: A method for quantitative determination of tetraethylthiuram disulphide (Antabuse, Abstinyl) and its reduced form, diethyldithiocarbamic acid, as found in excreta. *Acta chem. scand.* **3**, 1441 (1949).
- HJELT, E., K. LEPPÄNEN and V. TAMMINEN: A new spray reagent for paper chromatography of barbiturates. *Analyst* **80**, 706 (1955).
- HJELT, E., and A.-L. MUKULA: The spectrophotometric determination of parathion and p-nitrophenol. *Analyst* **83**, 283 (1958).
- KARLOG, O.: Determination of parathion, para-oxon and p-nitrophenol in organic tissue material. *Acta pharmacol. (Kbh.)* **14**, 100 (1957).
- LINDERHOLM, H., and K. BERG: A method for the determination of tetraethylthiuram disulphide (Antabus, Abstinyl) and diethyldithiocarbamate in blood and urine. Some studies on the metabolism of tetraethylthiuram disulphide. *Scand. J. clin. Lab. Invest.* **3**, 96 (1951).
- MICHEL, H. O.: Electrometric method for the determination of red blood cell and plasma cholinesterase activity. *J. Lab. clin. Med.* **34**, 1564 (1949).
- MUKULA, A.-L.: Detection of parathion poisoning. *Acta pharmacol. (Kbh.)* (im Druck).
- MUNIER, R., et M. MACHEBOEUF: Microchromatographie de partage des alcaloïdes et de diverses bases azotées biologiques. II. Utilisation de phases solvantes acides. Considerations sur l'importance. *Chromatographie de la constante de dissociation des alcaloïdes. Bull. Soc. Chim. biol. (Paris)* **32**, 192 (1950).
- NÄSÄNEN, R., and V. TAMMINEN: Absorption spectra of tetraethylthiuram disulphide and some diethyldithiocarbamates. *Suom. Kemistil. B* **3-4**, 28 (1950).
- NEGHERBON, W. O.: Handbook of toxicology, Vol. III: Insecticides. A compendium. Philadelphia and London: W. B. Saunders Company 1950.
- SCHINDLER, W.: Über die Konstitutionsermittlung und Synthese eines Metaboliten von N(γ -Dimethylaminopropyl)-iminodibenzyl-hydrochlorid (Tofranil). *Helv. chim. Acta* **43**, 35 (1959).
- SCHULDINER, J.: Identification of amidone. *Analyt. Chem.* **21**, 298 (1949).
- WIDMARK, E. M. P.: Die theoretischen Grundlagen und die praktische Verwendbarkeit der gerichtlich-medizinischen Alkoholbestimmung. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1932.

Prof. Dr. A. R. ALHA, Helsingin Yliopiston

Oikeuslääketieteen Laitos, Snellmaninkatu 10, Helsinki (Finland)

Bestimmung von Thalliumspuren in menschlichen Haaren mittels Neutronen-Aktivierungsanalyse

I. Mitteilung

Von

W. SPECHT und D. ROHNER

Mit 2 Textabbildungen

(Eingegangen am 7. Juli 1960)

Obwohl über die chemisch-toxikologische Untersuchung von Leichen teilen mit Thalliumverbindungen (vorwiegend Thalliumsulfat und -acetat) vergifteter Personen umfangreiche Literaturangaben vorliegen, war volle Klarheit über die Frage, ob Thallium auch in die Körperhaare wandert, bisher nicht zu schaffen. MUELLER vermerkt die allgemein vertretene Ansicht, daß Thallium nicht in die Haare geht; doch sollen Ausnahmen vorkommen. Man wird daher immer auch einen Versuch zum Nachweis von Thallium in den Haaren machen müssen.

Bekanntlich gesellt sich zu den vielgestaltigen Störungen nach Aufnahme entsprechender Thalliumdosen der Haarausfall, der auf Schädigung der vegetativen Zentren des Zwischenhirns zurückgeführt wird, als charakteristisches und spezifisches Symptom. Er beginnt 2 Wochen nach der Giftaufnahme, häufiger genau nach 3 Wochen. Der Haarausfall erstreckt sich nicht nur auf die Kopfhare, sondern auf den ganzen Körper. Bei den Augenbrauen wird meist nur der vom Sympathicus innervierte laterale Teil betroffen.

Einige Wochen später wachsen die Haare wieder. Der Haarwuchs pflegt sogar wieder kräftig zu werden. Bei chronischer Thalliumvergiftung kann wiederholter Haarausfall beobachtet werden.

Auch bei Thalliumvergiftungen von Tieren tritt Haarausfall und Verlust von Federn ein. Nach VÖLKER verläuft der Haarausfall bei Hunden häufig mit ausgedehnter Furunkulose. Wenn es noch nicht zu sichtbarem Haarausfall gekommen ist, lassen sich die Haare ohne Schmerzäußerung der Tiere büschelweise ausrufen. Beim Schaf sind 8 mg/kg die minimale zum Haarausfall führende Dosis. Die gleichen Dosen sollen für Rinder und Fohlen gelten (gegenteilige Meinung bei MUELLER). Nach MUELLER pflegen bei Federvieh nach monatelangem Intervall die Federn in der Kopf-Nackengegend auszufallen und später wieder zu wachsen.

Bei der Untersuchung eines konkreten Falles einer chronischen Thalliumvergiftung standen zwar keine Kopf-, wohl aber Brust- und Schamhaare für analytische Zwecke zur Verfügung, die weitblickend vom Obduzenten bei der Sektion eines männlichen Torsos fürsorglich asserviert worden waren.

Die vergleichsweise geringen Haarproben ließen als Untersuchungsmethode der Wahl zunächst nur die Spektralanalyse (Q 24 und Fuess 110 M) zu, zumal zur Ermittlung des Thalliumgehalts zugleich die Bestimmung einer Vielzahl von weiterhin in Haaren zu erwartenden Elementen interessierte. Von unverkennbarem Vorteil für die spektrochemische Bestimmung kleinster Thalliummengen erwies sich die Verwendung von eloxierten Aluminiumelektroden anstelle von Spektralkohlen. Hierbei war unter anderem auf die Erfahrungen von F. X. MAYER und L. HOLIK zurückzugreifen.

Die von äußeren Anhaftungen sorgfältig gesäuberten Brust- und Schamhaare (ohne Haarwurzeln asserviert, dicht über der Haut abgeschnitten) hatten sich über die ganzen Längen als thalliumhaltig erwiesen.

Es schien angezeigt, zu prüfen, ob sich durch Neutronen-Aktivierungsanalyse, einem noch recht jungen Zweig der analytischen Chemie, der in den letzten Jahren rasch an Bedeutung gewonnen hat, sehr geringe Thalliumspuren in Haaren womöglich noch empfindlicher als durch Spektralanalyse nachweisen und quantitativ bestimmen lassen; denn jede Vermehrung und Verfeinerung der Nachweismethoden trägt zur Absicherung forensisch-chemischer Aussagen bei, sofern dabei unwiderrufliche Ergebnisse erzielt werden.

Eine grundsätzliche Betrachtung der Aktivierungsanalyse, ihrer Möglichkeiten und Grenzen macht die späteren Ausführungen verständlich, die sich mit der Strahlungsmeßtechnik und der Thalliumbestimmung nach radiochemischer Aufarbeitung der aktivierten Haare beschäftigen.

Theoretische Grundlage

Wird ein chemisches Element, dessen Aufbau aus einer oder mehreren Kernarten in der Regel bekannt und konstant ist, einem Neutronenfluß ausgesetzt, kann unter Umständen zwischen Elementkernen und Neutronen „Kernreaktion“ eintreten, die in sehr vielen Fällen zu einer radioaktiven Kernart führt. Die entstandene Radioaktivität dient in günstigen Fällen dazu, das Element empfindlich und mehr oder weniger genau nachzuweisen.

Im allgemeinen werden für diese „Aktivierungsanalyse“ sog. „thermische“ Neutronen benutzt, deren kinetische Energie durch die Temperatur ihrer Umgebung bestimmt ist (etwa 0,025 eV). Man erhält sie in genügender Intensität, indem man die von einem Urkernreaktor gelieferten „schnellen“ Neutronen abbremst (in der „thermischen Säule“ des Reaktors). Gegenüber den geladenen Teilchen (z. B. Protonen) haben thermische Neutronen den Vorteil, daß sie mangels einer Coulomb-Abstoßung mit beliebig kleiner Energie so nahe an einen Kern herankommen, daß die Anziehung durch die Kernkräfte wirksam wird. Darüber hinaus besitzen thermische Neutronen gegenüber schnellen den Vorzug, daß für sie die Reaktionswahrscheinlichkeit vielfach um Größenordnungen höher liegt und überdies konstant ist, da eine Verringerung ihrer Energie in der Probe nicht mehr möglich ist.

Wenn die erzeugte Radioaktivität intensiv genug ist, daß eine nennenswerte „Selbstabsorption“ im Probematerial nicht stört, und wenn ferner die zu messende

Aktivität zu der in den Begleitstoffen erzeugten groß genug ausfällt, kann die Aktivierungsanalyse an Elementgemischen „zerstörungsfrei“ erfolgen.

Es hat sich gezeigt, daß die Aktivierungsanalyse bei der Bestimmung spurenhafter Verunreinigungen die Mikroanalyse und sogar die Spektrographie bei manchen Elementen an Empfindlichkeit weit hinter sich läßt. MEISKE gibt eine überzeugende Übersicht für einige Elemente hinsichtlich ihrer Erfassungsgrenzen im Vergleich zu Mikroanalyse, Flammenspektrofotometrie usw.

Aber auch wenn die Begleitaktivitäten stören und eine chemische Abtrennung erfordern — wie im vorliegenden Fall —, sind die Vorteile der Aktivierungsanalyse unübersehbar. Mikroanalysen erfordern oft große Vorsicht gegenüber Verlusten durch Absorption und Mitfällung usw. Durch Zusatz von inaktiven Isotopen „Trägemengen“ nach der Bestrahlung werden diese Effekte bedeutungslos; die Fällungen brauchen nicht quantitativ zu sein (wenn man zugesetzte und gefällte Mengen kennt), selbst eingeschleppte Verunreinigungen stören nicht.

Natürlich ist die Aktivierungsanalyse auf eine begrenzte Zahl von Elementen beschränkt. Kriterien für die Eignung von Elementen zur aktivierungsanalytischen Bestimmung sind prozentuale Häufigkeit im natürlichen Isotopengemisch und „Einfangquerschnitt“ ihrer Kernarten, die Halbwertszeit der entstehenden aktiven Isotope sowie Art (α -, β -, γ -Strahlung usw.) und Energie der radioaktiven Strahlung. Diese Größen schwanken je nach Kernart um Größenordnungen. Außerdem ist die Aktivierungsanalyse bei makroskopischen Mengen nicht mehr so genau wie andere Methoden; auch die Meßtechnik kann dann Schwierigkeiten bereiten. Doch ist sie auch in Fällen, bei denen ihre Erfassungsgrenze mit der herkömmlichen Methode vergleichbar wird, zur Sicherung von Ergebnissen willkommen.

Durchführung der Thalliumbestimmung

1. Gang des Verfahrens

Es lagen 3 Haarproben vor:

Brust- und Schamhaare von einer Person, spektrochemisch als thalliumhaltig erwiesen; *thalliumfreie Schamhaare einer Vergleichsperson* als Kontrollprobe.

Auf Grund der Ergebnisse der spektralanalytischen Analyse¹ enthielten die der Neutronen-Aktivierungsanalyse zuzuführenden 3 Haarproben folgende Spurenelemente (nach fallenden Konzentrationen angegeben):

Brusthaare (Tl-haltig): Ca, Cu, Ag, Mg, Si, Na, Al, Ni, Fe, Mn.

Schamhaare (schwächer Tl-haltig): Ca, Ba, Cu, Ag, Mg, Si, Fe, Pb, Al, Na, Ni, Ti, Mn, Zn, P.

Schamhaare (Tl-frei): Ca, Cu, Mg, Fe, Na, Al, Mn, Ag, Zn, Sn.

Da unter diesen Umständen eine störungsfreie Aktivierungsanalyse, d. h. eine solche, die ohne chemische Trennungsoperationen möglich gewesen wäre, nicht in Frage kommen konnte, war eine radiochemische Abtrennung des Thalliums durchzuführen.

Zwecks *Aktivierung* wurden die 3 Proben (insgesamt etwa 100 mg Haare) in Polyäthylenbeutel eingeschlossen und einem thermischen

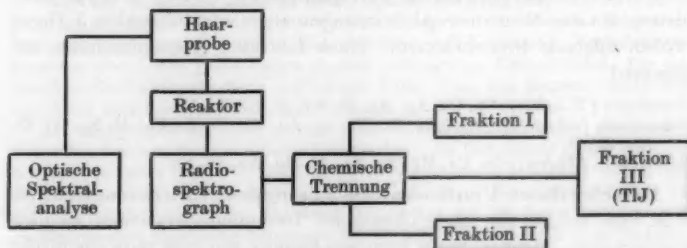
¹ Herrn Dipl.-Chemiker W. KATTE, München, sei an dieser Stelle für die Durchführung der spektralanalytischen Untersuchungen besonders gedankt.

Neutronenfluß von $10^{13} \text{ cm}^{-2} \text{ sec}^{-1}$ am Kern ausgesetzt. Die Flußschwankungen betragen je nach Position am Kern bis zu max. 15%. Die Bestrahlungsdauer betrug 2 Std. An der Oberfläche der bestrahlten Proben wurde nach Bestrahlungsende eine γ -Dosisleistung von 2000 mr/h gemessen.

Unmittelbar nach der Aktivierung der 3 Proben im FRM-Garching wurde zunächst die γ -Strahlung der Proben übersichtshalber in einem Einkanal-Impulshöhen-Spektrometer untersucht.

Zwecks Abtrennung von Störaktivitäten und Anreicherung des gesuchten Thalliumisotops wurden die Haarproben mit einigen Tropfen konz. Salpetersäure und sehr wenig konz. Schwefelsäure verlustlos aufgeschlossen. Durch Zugabe eines Tropfens Perhydrol zum Aufschlußrückstand war dessen völlige Entfärbung zu erzielen. In 2–3 cm^3 dest. Wasser aufgenommen, wurden die Ansätze mit Calciumcarbonat neutralisiert und nach einigem Stehen daraus die unlöslich abgeschiedenen Störprodukte (Gips, Calciumphosphat u. a.) durch scharfes Zentrifugieren separiert (Fraktion I). In den klaren, sehr schwach mit Essigsäure angesäuerten Lösungen wurde nach Zugabe von 300 γ Thallium (in Form wäßriger Thalliumsulfatlösung) als inaktive Trägersubstanz nach den Regeln der Mikrochemie in Gegenwart von Natriumthiosulfat die Jodidfällung (Nachweisgrenze: 0,6 γ Thallium, Grenzkonzentration: 1:80000) vorgenommen, die durch Magnetrührer in 15 min gut zusammenballte, sich durch Zentrifugieren reinigen, auf kleinsten Raum vereinigen und von da auf ein kleinstes Rundfilter (Durchmesser 25 mm) verbringen ließ [tiefgelbes Thallium(I)-jodid zur Messung, Fraktion III]. Das Filtrat der Jodidfällung samt Waschflüssigkeit wurde zur Trockene verdampft (Fraktion II).

Folgendes Schema verdeutlicht den Verfahrensgang:



Die Thalliumjodid-Fällungen (Fraktionen III) wurden ausgemessen und ihre Gehalte an Thallium bestimmt.

Während das aus der Kontrollprobe gefällte Jodid inaktiv war, wiesen die Jodidfällungen aus den Tatproben deutliche Aktivitäten auf.

Die Fraktionen II besaßen keine Aktivität.

Die Fraktionen I enthielten die Aktivitäten der Störkomponenten, die im Rahmen der Aufgabenstellung zunächst außer Betracht blieben.

2. Kernphysikalische Eigenschaften des Thalliums

Das natürliche Tl-Isotopengemisch (Ordnungszahl 81, Massenzahl 204,39) setzt sich zusammen aus 29,46% Tl 203 und 70,54% Tl 205.

Bei Bestrahlung mit thermischen Neutronen entsteht aus

$\text{Tl}^{203} \rightarrow \text{Tl}^{204}$, Einfangquerschnitt $\sigma = 2,2$ barn

$\text{Tl}^{205} \rightarrow \text{Tl}^{206}$, Einfangquerschnitt $\sigma = 0,079$ barn

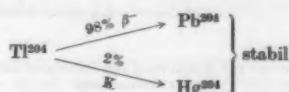
(σ bezogen auf natürliches Isotopengemisch)

jeweils durch (n, γ)-Prozeß.

Tl^{204} besitzt eine Halbwertszeit $\tau = 3,5$ Jahre

Tl^{206} besitzt eine Halbwertszeit $\tau = 4,23$ min.

Nur das erstere Isotop interessiert meßtechnisch. Es zerfällt nach folgendem Schema:



Davon wird die Röntgenstrahlung durch K-Einfang insbesondere wegen ihrer geringen Quantenausbeute (2%) nicht erfaßt; für die Messung steht also praktisch die β -Strahlung mit 0,77 MeV zur Verfügung.

3. Meßtechnik und -ergebnis

a) γ -Spektrographie. Die beiden in einem Abstand von etwa 18 Std aufgenommenen γ -Spektrogramme der Tl-positiven Brusthaar-Probe zeigen die Abb. 1 und 2. Die 0,85 MeV-Mn-Linie ist bei der 2. Messung ihrer geringen Halbwertszeit entsprechend bereits nicht mehr vorhanden.

b) *Thallium-Bestimmung*. Für die nach der Aktivierung auftretende spezifische Aktivität eines Isotopes gilt:

$$A_{\text{spez}}^{\theta} = 1,63 \cdot 10^{-6} \cdot \frac{\Phi \cdot \sigma}{M} (1 - e^{-0,693 \cdot \theta / \tau}) \text{ [mc/g]}$$

wobei: Φ = Neutronenfluß [$\text{cm}^{-2} \text{ sec}^{-1}$]

σ = Einfangquerschnitt [barn]

M = Massenzahl des Ausgangsisotops

θ = Bestrahlungsdauer

τ = Halbwertszeit

bedeuten.

Bei einem Neutronenfluß $\Phi = 10^{13} \text{ cm}^{-2} \text{ sec}^{-1}$ erhält man speziell für Tl^{204} :

$$A_{\text{spez}}^{\text{Tl}} \text{ [c/\gamma]} = \theta \text{ [d]} \cdot 10^{-9} = 4,15 \cdot 10^{-11} \text{ [h]} \quad 1 \gamma = 10^{-6} \text{ g.}$$

Die Tl-Menge 1 γ besitzt nach einer Bestrahlungsdauer von 2 Std die Aktivität

$$A_{1\gamma}^{\text{Tl}} = 8,3 \cdot 10^{-11} \text{ C.}$$

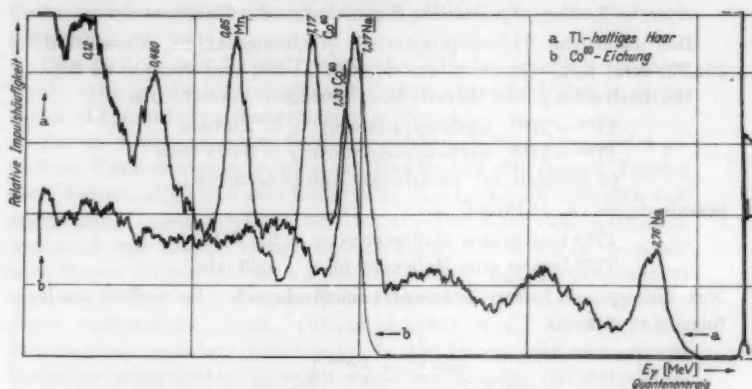


Abb. 1. Übersichtsspektrogramme zur Auffindung von Spurenverunreinigungen. γ -Spektrogramm der aktivierten Brusthaar-Probe, aufgenommen 30 min nach Bestrahlungsende (Abszisse: γ -Energie, Ordinate: Impulsrate, Durchlaufzeit: 12,5 min, Kanalbreite: 1 V). Peak 2,76 MeV = Natrium, 1,37 MeV = Natrium, 0,85 MeV = Mangan, 0,48 und 0,12 MeV = Backscattering und Comptonkontinuum. Peak 1,33 und 1,17 MeV = Co^{60} -Eichung

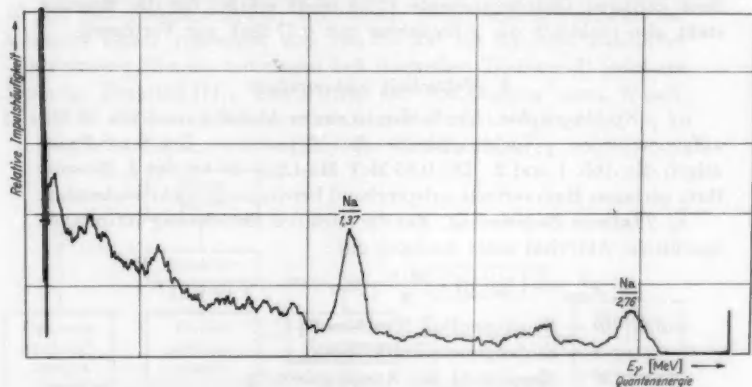


Abb. 2. γ -Spektrogramm der aktivierten Brusthaar-Probe, aufgenommen nach 18 Std Abklingzeit. Mn-Peak ist gemäß Halbwertszeit abgeklungen. Die beiden Na-Peaks sind bereits leicht reduziert

Die Bestrahlungsdauer wurde deswegen nur so kurz gewählt, weil man zunächst einen wesentlich höheren Tl-Gehalt annahm, als er sich dann tatsächlich herausstellte.

Die TlJ-Fällungen wurden in einem automatischen Probenwechsler (Philips) mit Zeitdrucker, der an einem großen Strahlungsmessplatz angeschlossen war, ausgemessen. Als Sonde wurde ein Geiger-Müller-Zählrohr (Zählrohr 1506, Philips) mit geringer Fenster-Massenbelegung (etwa 2 mg/cm^2) verwendet. Die Meßanordnung besaß zwar keine 2π -Geometrie, was aber wegen der gewählten Meßdauer nicht entscheidend ins Gewicht fiel. Zur Eichung standen zwei graduierte Tl^{204} -Standards mit 10^{-8} C und 10^{-9} C -Aktivität zur Verfügung. Auf Selbstabsorption brauchte nicht korrigiert zu werden.

Bei einer Meßdauer von etwa 33 Std erhielt man die Aktivitäten (Größenordnung 10^{-11} C) mit einem statistischen Fehler von etwa 20% (Standardabweichung), denen unter Berücksichtigung der Aktivierungs-Daten folgende Absolutmengen entsprachen:

Brusthaare: $0,05 \gamma \text{ Tl}$ auf $3,3 \text{ mg Haar}$

Schamhaare: $0,09 \gamma \text{ Tl}$ auf $51,8 \text{ mg Haar}$.

Die Gegenüberstellung Aktivierungsanalyse—Spektralanalyse ergab folgendes Bild:

Probe	Spektrograph	Akt.-Analyse	Unterschied (Faktor)
Brusthaare	$0,67 \times 10^{-2} \%$	$0,15 \times 10^{-2} \%$	etwa 4
Schamhaare	$0,4 \times 10^{-2} \%$	$0,17 \times 10^{-2} \%$	etwa 2

Unter Berücksichtigung der Tatsache, daß die Tl-Mengen an der Erfassungsgrenze des Spektrographen lagen und daß der Neutronenfluß geringen Schwankungen unterworfen ist, sind die Unterschiede in den Meßergebnissen als nicht erheblich zu bezeichnen.

Zusammenfassung

Erste Ergebnisse von Versuchen, den Thalliumgehalt in Haaren thalliumvergifteter Individuen durch Neutronen-Aktivierungsanalyse zu bestimmen, können als geglückt bezeichnet werden. Die erhaltenen Werte stehen in vernünftiger Relation zu den approximativ quantitativ auf spektralanalytischem Wege ermittelten Thalliumgehalten der Haarproben.

Die diesseitige Untersuchung unterscheidet sich von einer bekannten Thalliumbestimmung, die auf der Fällung mit radioaktivem Jodid und Ausmessung der Aktivität des jodmarkierten Thalliumjodids beruht insofern, als sie nach Art und Anlage der Versuche von vornherein auf die Bedürfnisse der chemisch-toxikologischen Analyse, d. h. die Abtrennung des toxischen Metallions von einer Vielzahl störender Begleit-elemente, abgestellt war.

In dem zur Untersuchung gelangten Fall einer chronischen Thalliumvergiftung war der Thalliumgehalt von Brust- und Schamhaaren zu sichern. Die spektrographische Untersuchung hatte eine gleichmäßige Verteilung des Thalliums über die ganzen Haarlängen ergeben. Es kann sonach nicht zweifelhaft sein, daß Thallium tatsächlich auch in die Körperhaare gelangt, wobei allerdings nach dem derzeitigen Stand unserer Erkenntnisse die Voraussetzungen hierfür noch nicht bekannt sind.

Empfindlichkeit und Genauigkeit des Thalliumnachweises durch Neutronen-Aktivierungsanalyse werden sich noch bedeutend steigern lassen (Empfindlichkeit um etwa den Faktor 100), wenn man die Bestrahlungsdauer der Objekte erhöht, eine Thalliumvergleichsprobe zwecks Eliminierung von Flußschwankungen mit aktiviert und mit einem Methan-Durchflußzähler in 2π - bzw. 4π -Geometrie, besser noch mit einem Antikoinzidenz-Zählrohr arbeitet, da des geringen Nulleffektes dieses Zählrohres wegen eine beträchtliche Empfindlichkeitssteigerung erzielbar ist.

Im Falle der Brusthaarprobe würde dies bedeuten, daß zur Untersuchung eine Haarmenge von etwa 30γ ausreicht. Da nun ein 10 cm langes Haar etwa 100γ wiegt, könnte man nicht nur in einem einzelnen Haar den Thalliumgehalt bestimmen, sondern durch Zerschneiden desselben in einzelne Untersuchungsstücke auch grob die Verteilung der Aktivität über die Haarlänge feststellen, was für die Beurteilung der chronischen Thalliumvergiftung im Hinblick auf die Problematik der Thalliumeinwanderung und die Ermittlung der Deponierungsbereiche in den Haaren sehr aufschlußreich sein dürfte.

Die Vorteile, die die Aktivierungsanalyse im Rahmen chemisch-toxikologischer Untersuchungen (auch beim Nachweis gewerblicher Vergiftungen) zu bieten vermag, liegen auf der Hand. Von GRIFFON und BARBAUD ist bereits Arsen im Haar aktivierungsanalytisch festgestellt worden. Indessen bietet die Bestimmung des Arsens auf Grund seiner Halbwertszeit, des Einfangquerschnitts und günstiger Strahlung (harte β - und γ -Strahlung) wesentlich geringere Schwierigkeiten als die des Thalliums.

Die Grenzen der Aktivierungsanalyse hängen allein von den kernphysikalischen Eigenschaften der Isotope des nachzuweisenden Elements und der Intensität der verfügbaren Neutronenquelle ab. In Anbetracht dessen, daß jetzt auch bei uns leistungsfähige Neutronenquellen (Kernreaktoren) zur Verfügung stehen bzw. im Bau sind, dürfte bereits diese Mitteilung für den Toxikologen richtungsweisender Bedeutung nicht entbehren.

Wir danken Herrn Prof. Dr. MAIER-LEIBNITZ, München, für die Erlaubnis der Benützung von Geräten, insbesondere des γ -Spektrometers, im Laboratorium des

FRM-Garching sowie den Herren Dr. KÖHLER (FRM) und Dr. MARTH (FRM) für ihre freundliche Unterstützung und ihre Ratschläge. Nicht zuletzt sei den Operateuren des Reaktors für die Vornahme der Aktivierung und den Herren des Strahlungsschutzes der Reaktorstation unser Dank abgestattet.

Literatur

- FEIGL, F.: Qualitative analysis by spot tests, 3. Aufl., S. 119. Elsevier Publ. Company 1951.
- FRESENIUS, W., u. G. JANDER: Handbuch der analytischen Chemie. III. Teil, Quantitative Analyse, Bd. IIIa β /IIIb, 2. Aufl. S. 94—95. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1956.
- FRÖHNER, E., u. R. VÖLKER: Lehrbuch der Toxikologie für Tierärzte, 6. Aufl., S. 124. Stuttgart: Ferdinand Enke 1950.
- GRIFFON, M. M. H., et J. BARBAUD: Utilisation en toxicologie de la radioactivité provoquée de l'arsenic, pour la détection et l'étude de la répartition de cet élément dans les cheveux (présentée par M. FRÉDÉRIC JOLIOU). C. R. Acad. Sci. (Paris) 232, 1455 (1951).
- HECHT, F., u. M. K. ZACHERL: Handbuch der mikrochemischen Methoden, Bd. II, S. 134. Wien: Springer 1955.
- MAYER, F. K., u. L. HOLIK: Über die Verwendung von eloxierten Aluminiumelektroden zur spektrochemischen Bestimmung kleinster Mengen von Thallium, Blei, Quecksilber und Zink. Spectrochim. Acta 4, 218—223 (1950).
- MEINKE, W. W.: Trace-Element-Sensitivity: Comparison of activation analysis with other methods. Science 121, 179 (1955).
- MUELLER, B.: Gerichtliche Medizin, S. 629—633. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1953.
- Nuclear Data NBS, circular 490 (Isotopen-Tabellenwerk), 1955.
- Review of Modern Physics (Isotopen-Tabellenwerk), Bd. 33, Nr 2, Teil 2, 1958.
- SCHNEDWOLF, U.: Chemische Analyse durch Neutronenreaktionen. Angew. Chem. 70, 181—187 (1958).

Prof. Dr. habil. W. SPECHT,

Gerichtschemiker, München-Vaterstetten, Luitpoldring 43
D. ROHNER, cand. phys., München, Ballaufstraße 4

Aus dem Institut für Botanik der Landwirtschaftlich-Gärtnerischen Fakultät
der Humboldt-Universität zu Berlin (Direktor: Prof. Dr. VODERBERG)

Bemerkungen zur Anwendung der Seifertsehen Testfleckmethode zum Nachweis von Blausäure

Von

MARIA HEINZE-WEISS

(Eingegangen am 10. Juli 1960)

Die auf GETTLER und GOLDBAUM zurückgehende Testfleckmethode beruht auf der Berliner Blau-Reaktion, wobei mit Hilfe einer besonderen Apparatur die freigesetzte Blausäure durch ein Testpapier gesogen wird. Auf dem anschließend in verdünnter Salzsäure gebadeten Testpapier tritt je nach Blausäuregehalt der untersuchten Substanz ein mehr oder weniger intensiv gefärbter blauer Fleck in Erscheinung. Das Ergebnis läßt sich nicht immer leicht reproduzieren. Eine der größten Fehlerquellen dürfte sich bei der Herstellung der Testpapiere ergeben, die sehr leicht ungleichartig werden. Dies kann nach den Erfahrungen des Verfassers weitgehend verhindert werden, wenn folgende Herstellungsweise beachtet wird:

Nicht mehr als 4 Papiere 6×6 cm groß werden in 50 ml der bei SEIFERT angegebenen FeSO_4 -Lösung gebadet. Nach dem Aufhängen wird die sich am unteren Rand ansammelnde Flüssigkeit mit einem Filterpapierstreifen abgesogen und die Papiere in einem nicht zu warmen Raum ($18-20^\circ \text{C}$) etwa 2 Std lang getrocknet. Für das darauffolgende Natronlaugebad, dessen Dauer bei SEIFERT (1), (2) als „ein Augenblick“ angegeben ist, erwies sich eine Zeit von 55—60 sec als günstig. Das Trocknen wird zweckmäßigerweise im Brutschrank vorgenommen, nachdem die überschüssige Natronlauge abgestreift wurde. Bei etwas geöffneter Tür und normaler Zimmertemperatur (etwa 20°C) hat es sich bewährt, etwa eine $\frac{1}{2}$ Std eine Temperatur von $25-27^\circ \text{C}$ einzustellen und nach einer Übergangszeit von 1 Std 3—4 Std die Temperatur auf $31-32^\circ \text{C}$ zu halten. Unter diesen Bedingungen entsteht ein ausgeglichenes, hartes aber nicht brüchiges Testpapier mit grau-grüner Farbe und schwachem bräunlichen Überzug, der mit der Dauer der Lagerung etwas stärker werden kann. Bei kühler Zimmertemperatur oder feuchter Luft muß nach dem Natronlaugebad die Zeit der niederen Temperaturen etwas abgekürzt und die Temperaturregelung besonders beachtet werden. So hergestellt waren die Papiere relativ gleichwertig und in einem CaCl_2 beschickten Exsiccator dunkel aufbewahrt bis zu

42 Tagen haltbar. Bei längerer Lagerung werden die Papiere oft zu hart, brüchig, intensiv braun und sprechen auf Blausäure nur noch schlecht an.

Für die CN-Untersuchungen wurde die Apparatur verwandt, wie sie SEIFERT (1), (2) beschrieben hat. Es empfiehlt sich, Glasflansche und Verbindungsrohre vor der Durchlüftung warm zu legen, damit die wasserhaltigen Dämpfe sich nicht so leicht an der Glaswand niederschlagen. Durch einen luftdichten Abschluß zwischen den beiden Glasflanschen, wie ihn auch BRIEDIGKEIT angibt, wird das Testpapier zu feucht. Diese Durchfeuchtung muß unbedingt verhindert werden, da die Durchlässigkeit des Testpapiers darunter leidet bis zur völligen Unterbrechung des Gasstromes. Der Testfleck erscheint dann verschwommen und ist für Vergleichszwecke unbrauchbar. Auch der Anschluß einer Wasserstrahlpumpe hat sich als ungünstig erwiesen. Infolge unterschiedlichen Wasserdruckes besteht nämlich die Gefahr, daß die Gase zu schnell durch das Papier gesogen werden, dieses eingewölbt und der Testfleck zu schwach wird. Ist das Testpapier zwischen die Glasflansche gespannt, so wird während der Durchlüftung mittels einer 2 Liter fassenden Mariottischen Flasche ein Sog erzeugt. Zwischen den Glasflanschen wird aber immer etwas Beiluft eindringen. Daß der Sog im Reagenzglas trotzdem groß genug ist, läßt sich an der Bewegung des häufig am unteren Rand des Gasableitungsrohres sich bildenden Kondenswassertropfen erkennen.

Nach der Durchlüftung wird das Testpapier in Salzsäure gebadet. Hierbei muß beachtet werden, daß das Papier vollständig unter die Säure taucht. Anderenfalls wird durch die starke CO_2 -Entwicklung die auf dem Testpapier befindliche Schicht der verschiedenen Verbindungen abgehoben, worauf es nur zu einer geringen oder gar keinen Blaufärbung kommt.

Bei genauer Beachtung der angeführten methodischen Einzelheiten konnte mit der Seifertschen Testfleckenmethode sehr gut gearbeitet werden. Die Ungenauigkeit betrug bei Verwendung von 10 mm Glasflanschen im Bereich von $4-9 \gamma \text{ CN}^-$ im Höchstfall $\pm 10\%$. Bei Blausäuremengen zwischen 3 und $0,5 \gamma$ wurde die Ungenauigkeit zunehmend größer, weil mit dem Schwächerwerden der Flecken eine Unterscheidung und Abstufung der Farbtöne immer schwieriger wird. Durch Verwendung von Glasflanschen mit kleinerem Durchmesser ließe sich aber sicher auch für den Bereich von $3-0,5 \gamma \text{ CN}^-$ eine größere Genauigkeit erzielen.

Zusammenfassung

Es wird auf einige methodische Einzelheiten der Seifertschen Testfleckenmethode zur Bestimmung von Blausäure eingegangen. Insbesondere wird über die Herstellung der Testpapiere und die Vermeidung

einer zu starken Durchfeuchtung dieser während der Durchlüftung gesprochen.

Literatur

- BRIEDIGKEIT, W.: Über Fehlerquellen bei der Bestimmung des Zyanid-Ions mit Hilfe der Testfleckenmethode. Diss. Berlin 1957.
GETTLER, A. O., and L. GOLDBAUM: Detection and estimation of microquantities of cyanide. *Analyt. Chem.* **19**, 270—272 (1947).
SEIFERT, P.: (1) Studien zur Cyankalium-Vergiftung mit Hilfe einer Testfleckenmethode. *Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med.* **41**, 441—450 (1952).
— (2) Blausäure-Verbindungen. *Mod. Meth. Pflanzenanalyse* **4**, 676—688 (1956).

Dr. rer. nat. MARIA HEINZE-WEISS,
Institut für Botanik der Landw.-Gärtn. Fakultät der Humboldt-Universität,
Berlin N 4, Invalidenstr. 42.

Literaturübersicht

Von

LUCIE SCHLOSSER

Die Literaturübersicht schließt sich der des Bandes 17 an und umfaßt Arbeiten bis zum August 1960. Es wurden Arbeiten über Vergiftungen, toxische Nebenwirkungen und allergische Erscheinungen aufgenommen. Arbeiten tierexperimentellen Inhalts sind im allgemeinen nicht aufgeführt. Auch Arbeiten, die in dieser Zeitschrift erschienen sind, sind nicht in der Übersicht verzeichnet.

Die Einrichtung des Verzeichnisses entspricht der der vorigen Übersichten. Bei der Vielzahl der Stoffe lies es sich nicht vermeiden, sie in Stoffgruppen zusammenzufassen, z. B. Antihistaminica, Phenothiazinderivate, Antidiabetica, orale. Die pharmazeutischen Präparate werden unter ihren deutschen Namen aufgeführt, soweit ein solcher vorhanden ist. Da in der Übersicht aus Gründen der Platzersparnis Hinweise auf andere Namen nicht möglich sind, werden beim Aufsuchen die Bücher: E. E. J. MARLER „Pharmacological and chemical synonyms“ oder M. NEGWER „Organisch-chemische Arzneimittel und ihre Synonyma“ zur Hilfe empfohlen.

Aconitin. FRENCH, G.: Kardiale Arrhythmie nach Vergiftung. Brit. Heart J. 1958, 140.

Adalin. TURNER, L. K.: Vergiftung mit Carbromal und Bromvaletone. Med. J. Aust. 46 (I), 730 (1959). — VELTMAN, G.: Zur Kenntnis des -Exanthems. Z. Haut- u. Geschl.-Kr. 27, 11 (1959).

Äthylalkohol. DUCHON, J., u. M. BAUER: Hypakusis nach akuter Vergiftung. Pract. oto-rhino-laryng. (Basel) 22, 94 (1960). — HÖFLE, K. H., W. LINDHEIMER u. a.: Prednisolonwirkung bei akuter Vergiftung und hochgradiger Auskühlung. Medizinische 1959, 2280. — LORENZ, E., u. W. FALK: Die akute Vergiftung im Kindesalter. Wien. klin. Wochr. 1960, 395. — SCHOEN, J. T., u. H. L. DOBSON: Akute Vergiftung, Behandlung mit Methylphenidylaten. Amer. Practit. 11, 48 (1960).

Äthylendiamintetraessigsäure. BOERSMA, M. J., u. T. BEYER: Tödlicher Nierenschaden während Calcium-EDTA-Therapie wegen Bleivergiftung. Ned. T. Geneesk. 104, 1152 (1960). — BRUGSCH, H. G.: Tödliche Nephropathie während Edathamil-Therapie einer Bleivergiftung. A.M.A. Arch. industr. Hlth 20, 285 (1959).

Äthylenoxyd. BLANDIN, P. D.: Dermatitis nach -dämpfen. Berufsdermatosen 6, 217 (1959).

Akazie, falsche. CALVO, J., u. P. SÁNCHEZ-MALO: Vergiftungen durch -wurzeln. Med. clin. (Barcelona) 33, 331 (1959).

p-Aminosallylsäure. AAMODT, T.: Überempfindlichkeitsreaktionen auf —, Streptomycin und INH. Acta tuberc. scand. 37, 195 (1959). — BERTÉ, S. J., u. H. J. DEWLETT: Isoniazid und -Toxizität bei 513 Fällen. Dis. Chest 36, 146 (1959). — BRECHOW, T. M.: Arzneikrankheit durch —. Sovet. Med. 23, H. 10, 126 (1959). — GREGG, J. A., u. R. L. MAYOCK: Thrombocytopenie durch -natrium. J. Amer. med. Ass. 172, 1909 (1960). — HEILESEN, B.: Diffuse Struma durch —. Acta tuberc. scand. 38, 325 (1960). — MACGIBBON, B. H., L. W. LOUGHRIDGE Arch. Toxikol., Bd. 18

- u. a.: Autoimmune hämolytische Anämie mit akuter Niereninsuffizienz durch Phenacetin und —. *Lancet* 1960 I, 7.
- Ammoniak.** GRÉZES-RUEFF, CH., u. R. MICHON: Selbstmord mit Salmiakgeist. *Ann. Méd. lég.* 88, 332 (1958). — HOLLANDER, L.: Kontaktdermatitis durch wasser. A.M.A. Arch. Derm. 76, 13 (1957). — NORTON, R. A.: Oesophagus- und Antrum-Strikturen durch Einnahme von Salmiakgeist. *New Engl. J. Med.* 262, 10 (1960).
- Amodiaquin.** SCHIEVINK, W. I.: Polyneuritis nach —. *Ned. T. Geneesk.* 104, 219 (1960).
- Amphenon.** SPELLBERG, M. A., u. R. H. CHAIKOFF: Saluretische und toxische Wirkungen von — beim Patienten mit Cirrhose und Ascites. A.M.A. Arch. intern. Med. 104, 396 (1959).
- Antabus.** ANGST, A., Y. OFFENHEIM u. a.: Disulfirampsychose bei Psoriasisbehandlung. *Dermatologica* (Basel) 119, 238 (1959). — LACROIX, G., u. E. MAROZZI: Tödliche Antabus-Alkohol-Vergiftung. *Atti Ass. ital. Med. leg.* (Minerva med.-leg. Torino) 79, 145 (1959). — RATHOD, N. H.: Toxische Wirkungen der Disulfiram-Therapie. *Quart. J. Stud. Alcohol* 19, 418 (1958).
- Antibiotica.** Siehe auch unter den in Frage kommenden Substanzen. ASSKABOW, U. A.: Allergische Reaktionen auf —. *Antibiotiki* 3, H. 3, 122 (1958). — ASSKABOW, U. A.: Toxische Reaktionen auf —. *Antibiotiki* 4, 108 (1959). — BICKEL, G.: Toxizität und Nebenwirkungen der Sulfonamide und —. *Praxis* 49, 497 (1960). — PLANELJESS, CH. CH.: Nebenwirkungen der —. *Antibiotiki* 3, H. 3, 115 (1958).
- Antidiabetica, orale.** BIRO, I., u. E. KÉKES: Bucarban-Dermatitis. *Orv. Hetil.* 100, 624 (1959). — BROD, R. C.: Dyskrasie durch Tolbutamid-Therapie. *J. Amer. med. Ass.* 171, 296 (1959). — BROWN, G., u. a.: Leberschaden durch Chlorpropamid-Therapie. *J. Amer. med. Ass.* 170, 2085 (1959). — GELFAND, M. L.: Gastrointestinale Blutung während Tolbutamid-Therapie. *J. Amer. med. Ass.* 171, 258 (1959). — ILLIC, H., TH. v. UEXKÜLL u. a.: Leberschäden bei oraler Diabetes-Therapie. *Münch. med. Wschr.* 1959, 2121. — MACH, B., u. a.: Metahexamid-Gelbsucht. *New Engl. J. Med.* 261, 438 (1959). — MITUSZOVA, M. GY., u. A. KÁLDOR: Granulocytopenie nach Bucarban. *Orv. Hetil.* 100, 626 (1959). — ROTHFELD, E. L., J. GOLDMAN u. a.: Schwere Chlorpropamide-Toxicität. *J. Amer. med. Ass.* 172, 54 (1960).
- Antihistaminica.** KUNAD, T.: Vergiftung mit AH 3. *Dtsch. Gesundh.-Wes.* 14, 1629 (1959).
- Antimon.** BOZOVIC, B., u. a.: Allergische Erkrankung im Bergwerk. *Acta med. iugosl.* 13, 374 (1959).
- Arsen.** LOUS, K.: Vergiftung. *Nord. kriminaltekn. T.* 29, 97 (1959). — SCHWENZNER, G., u. H. WALTHER: Multiple Basaliome auf Psoriasis vulgaris nach längerer Behandlung. *Z. Haut- u. Geschl.-Kr.* 1960, 204. — VESTERLUND, T.: Beobachtungen bei Arsenikmedikation. *Svenska Läk.-Tidn.* 56, 2457 (1959).
- Arsenwasserstoff.** ENNEKING, J. H. J.: Hämolyse durch Vergiftung. *Ned. T. Geneesk.* 104, 1181 (1960).
- Arzneimittel.** ALBAHARY, C., u. a.: Medikamentöse Megaloblasten-Anämien. *Presse méd.* 67, 2134 (1959). — ADAMANTIADIS, B.: Schwere -allergie des Auges. *Arch. Ophtal.* (Paris) 19, 858 (1960). — BRÜSTER, H.: Thrombocytenveränderungen durch —. *Allergie u. Asthma* 1959, 335. — DÖLLE, W., u. G. A. MARTINI: Gelbsucht mit Verschlussyndrom durch -schäden. *Acta hepato-splenologica* 6, 225 (1959). — FINDEISEN, D. G. R.: Allergische -schäden. *Münch. med. Wschr.* 1960, 1066, 1107. — IFFEN, H.: -nebenwirkungen an der Haut. *Z. Haut- u. Geschl.-Kr.* 27, 142 (1959). — MOSONYI, L.: -allergie. *Wien. Z. inn. Med.* 41,

- 189 (1960). — RABINOWITZ, H., u. S. R. HALPERN: -allergie in der Kinderpraxis. *J. Pediat.* **56**, 75 (1960). — STÖWSAND, D.: Halluzinosen bei chronischem Analgetika-Mißbrauch. *Dtsch. med. Wschr.* **1960**, 546.
- Aspirin.** BARAGAB, F. D., u. J. J. R. DUTHIE: —, Ursache von Anämie und peptischem Ulcus. *Brit. med. J.* **1960 I**, 1106. — BLAMOUTIER, P.: Allergie auf —. *Sem. Hôp. Paris* **36**, 1386 (1960). — LEVRAT, M., u. R. LAMBERT: Hämorrhagien und Ulcus nach —. *Presse méd.* **66**, 1945 (1958). — STYERNE, TH. L.: Vergiftung, Austauschtransfusion. *J. Amer. med. Ass.* **170**, 1924 (1959). — SZEINBERG, A., u. a.: Hämolytische Gelbsucht durch —. *Acta haemat. (Basel)* **23**, 58 (1960).
- Atebrin.** WOLFF, F., R. SCHNABEL u. a.: Tödliche Vergiftung (Duodenaldusche). *Z. ärztl. Fortbild.* **53**, 683 (1959).
- Atosil.** Siehe Phenothiazin-Derivate.
- Atropin.** SIMMA, K.: Megimid bei Vergiftung. *Wien. klin. Wschr.* **1960**, 177.
- Barbiturate.** BÖTTIGER, L. E., u. J. OSTMAN: Behandlung der Vergiftung. *Acta med. scand.* **165**, 437 (1959). — CASAGLIA, G.: Megimid bei fetaler Atemdepression durch —. *Minerva ginec. (Torino)* **1959**, 701. — CHANARIS, I., J. LAIDLAW u. a.: Megaloblasten-Anämie durch Phenobarbitone. *Brit. med. J.* **1960 I**, 1099. — CRAWFORD, R.: Toxischer Catarakt nach Carbrital. *Brit. med. J.* **1959 II**, 1231. — HONEY, G. E., u. R. C. JACKSON: Künstliche Beatmung und künstliche Niere bei schwerer Butobarbitone-Vergiftung. *Brit. med. J.* **1959 II**, 1134. — ISAKOV, I. I.: Behandlung der akuten Vergiftung mit Strychnin-Nitrat. *Klin. Med. (Mosk.)* **1960**, H. 1, 107. — MARTIN, M., J. PEYROT u. a.: Herzrhythmusstörungen bei Secobarbital-Vergiftung. *Presse méd.* **1959**, 2139. — MASSONAT, J., J. GUIVARCH u. a.: Sonéryl-Vergiftung. *Ann. Méd. lég.* **38**, 349 (1958). — MOLLARET, P., M. RAFFIN u. a.: Behandlung der akuten Vergiftung durch Plasma- und Urin-Alkalisierung. *Presse méd.* **67**, 1435 (1959). — MONSALLIER, J.: Vergiftung. *J. Amer. med. Ass.* **173**, 833 (1960). — VOGEL, CH.: Bellusecal-Vergiftung. *Dtsch. Gesundh.-Wes.* **14**, 737 (1959).
- Bellusecal.** VOGEL, CH.: Vergiftung. *Dtsch. Gesundh.-Wes.* **14**, 737 (1959).
- Benzedrin.** BERNHEIM, J., u. J. N. COX: Vergiftung und Hitzschlag beim Sportler. *Schweiz. med. Wschr.* **1960**, 322.
- Benzin.** AINSWORTH, R. W.: Tödliche Benzin-Dampf-Vergiftung (Kind). *Brit. med. J.* **1960 I**, 1547. — EIFF, A. W. v., M. LEY u. a.: Intravenöse Vergiftung. *Ärztl. Wschr.* **1960**, 30.
- Benzol.** GUASCH, J., u. a.: Anaemia benzolica. *Sangre (Barcelona)* **4**, 129 (1959).
- Beryllium.** DE NARDI, J. M.: Langfristige Erfahrung mit der -krankheit. *A.M.A. Arch. industr. Hlth* **19**, 110 (1959). — HALL, T. C., C. H. WOOD u. a.: Berylliose, Angaben aus dem -register. *A.M.A. Arch. industr. Hlth* **19**, 100 (1959). — HAZARD, J. B.: Akute -krankheit, pathologische Veränderungen. *A.M.A. Arch. industr. Hlth* **19**, 179 (1959). — KLINE, E. M., u. T. W. MOIR: Verlauf der chronischen -erkrankung. *A.M.A. Arch. industr. Hlth* **19**, 22 (1959). — KLINE, E. M., u. T. W. MOIR: Langfristige Erfahrung mit der Berylliose. *A.M.A. Arch. industr. Hlth* **19**, 104 (1959). — SCHÜRMANN, D.: Beryllium-Todesfälle. *Zbl. Arbeitsmed.* **10**, 139 (1960). — SEELE, A. O.: Behandlung der chronischen Vergiftung. *A.M.A. Arch. industr. Hlth* **19**, 82 (1959).
- Blei.** BALBO, W., u. L. PATRIZI: Wirksamkeit des Dinatriumcalciumsalzes des EDTA bei akuter und chronischer Vergiftung. *Zacchia* **33**, 315 (1958). — BRÜSCHKE, G.: Pathogenese der -anämie. *Dtsch. Gesundh.-Wes.* **1959**, 1050. — BURSTIN, M.: -kolik und Appendicitis. *Arch. Mal. prof.* **20**, 189 (1959). — CATALDI, R., u. G. ODAGLIA: Blutkoagulation bei akuter gewerblicher Ver-

- giftung. Arch. Mal. prof. **19**, 467 (1958). — DUCHATEAU: Gewerbliche Vergiftung durch sehr kleine Mengen. Arch. belges Méd. soc. **16**, 175 (1958). — EMMERSON, B. T., u. B. R. THIELE: Calcium Versenat bei der Diagnose der chronischen-nephropathie. Med. J. Aust. **47** (1), 293 (1960). — HADENGUE, A.: Die Vergiftung. Concours méd. **1959**, 5619. — JOUY, H.: Zahlreiche im Laboratorium entdeckte Vergiftungen. Presse méd. **67**, 2221 (1959). — KARLOG, O., u. K. O. MÖLLER: Akute Vergiftungen. Acta pharmakol. (Kbh.) **15**, 8 (1958). — LACHNIT, V.: Therapie der Vergiftung. Wien. Z. inn. Med. **40**, 321 (1959). — MARAZZANA, P.: Opticusschädigung durch chronische gewerbliche Vergiftung. Med. leg. (Genova) **6**, 76 (1958). — PERNIS, B., u. A. BAIRATI jr.: Knochenmark bei Vergiftung im Elektronenmikroskop. Med. d. Lavoro **50**, 447 (1959). — POPESCU, I. GH., N. IOANID u. a.: Chronische Vergiftung einer Mutter, Vergiftungsschäden ihres Totgeborenen. Zaccchia **33**, 62 (1958). — REINL, W.: Zur gewerblichen Vergiftung. Dtsch. med. Wschr. **1959**, 1748. — SOÓS, G., u. a.: Behandlung der Vergiftung mit EDTA. Orv. Hetil. **100**, 1081 (1959). — SZEWCZKOWSKI, W.: Symptomatologie der frühen Vergiftung. Ann. Univ. M. Curie-Sklodowska, D **12**, 173 (1958). — TSCHERULAJEW, G. N.: Häusliche Vergiftung. Klin. Med. (Mosk.) **37** (40), H. 1, 154 (1959).
- Bleitetraäthyl.** CREMER, I. E.: Toxizität. Brit. J. industr. Med. **1959**, 191. — FATZER, R.: Beitrag zum Bleibenzinproblem. Praxis **49**, 350 (1960).
- Borsäure.** SEGAR, W. E.: Vergiftungen (Kinder), Peritoneal-Dialyse. New Engl. J. Med. **262**, 798 (1960).
- Botulismus.** SUTHERLAND, H. P.: Vergiftung. J. Amer. med. Ass. **172**, 1266 (1960).
- Bromural.** TURNER, L. K.: Vergiftung mit Carbromal und Bromvaletone. Med. J. Aust. **46** (1), 730 (1959).
- Butazolidin.** LUND-JOHANSEN, P.: Wasser-Retention durch Phenylbutazone. Nord. Med. **63**, 608 (1960). — ROBSON, H. N., u. J. R. LAWRENCE: Megaloblasten-Anämie durch Phenylbutazone. Brit. med. J. **1959** II, 475. — WOLFRAM, G.: Toxikodermien nach Wofapyrin. Dtsch. Gesundh.-Wes. **15**, 722 (1960).
- Cadmium.** BONNELL, J. A., G. KAZANTZIS u. a.: Vergiftung durch Cadmiumoxyd-Dämpfe. Brit. J. industr. Med. **16**, 135 (1959). — EVANS, D. M.: Vergiftung. Brit. med. J. **1960** I, 173. — FRIBERG, L.: Chronische Vergiftung. A.M.A. Arch. industr. Hlth **20**, 401 (1959). — SACHS, H. W., u. J. VAN CALKER: Orale Vergiftung. Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. **49**, 157 (1959).
- Cantharidin.** OAKS, W. W., u. a.: Vergiftung. A.M.A. Arch. intern. Med. **105**, 574 (1960).
- Carbital.** CRAWFORD, R.: Toxischer Catarakt durch —. Brit. med. J. **1959** II, 1231.
- Chinidin.** BAILEY, D. J.: Kardiotoxische Wirkung des — und Behandlung. A.M.A. Arch. intern. Med. **105**, 13 (1960). — OFSTAD, J., u. P. LUND-JOHANSEN: Thrombocytopenie und Granulocytopenie durch —. Nord. Med. **63**, 608 (1960).
- Chlor.** ACKERMANN, J.: -allergie und Kopfschmerz. Ther. d. Gegenw. **1959**, 433. — HOFMANN, B., u. K. PH. BOFF: Therapie der Chlorgasvergiftung. Ther. d. Gegenw. **1960**, 285.
- Chloramphenicol.** BRETSCHNEIDER, R., O. STUR u. a.: Schwere Nebenwirkungen bei Neugeborenen. Dtsch. med. Wschr. **1960**, 1444. — BREUNINGER, P., u. H. DENNIG: Nebenwirkung des Chloromycetin-Succinat. Dtsch. med. Wschr. **1959**, 1692. — IVÁNYI, J., u. N. RÉTHLY: Vergiftung, schwere Blutung. Folia haemat. (Lpz.) **75**, 571 (1958). — TIMAFFY, M.: Panmyelophthie nach Chlorocid. Orv. Hetil. **100**, 1848 (1959).
- Chlorat.** LASCH, F.: Klinik und Therapie der Natrium-chlorat-Vergiftung. Med. Klin. **1960**, 102. — MATTEUCCI, G., u. P. FUCCI: Tödliche Kaliumchlorat-Vergiftung (Säugling). Zaccchia **34**, 54 (1959).

- Chloroform.** OLLIVIER, H., F. ROBERT u. a.: Tod durch -aufnahme. *Ann. Méd. lég.* **39**, 357 (1959).
- Chlorothiazid.** COHEN, TH.: Hypokalämische Muskel-Paralyse durch —. *J. Amer. med. Ass.* **170**, 2083 (1959). — FITZGERALD jr., E. W.: Tödliche Glomerulonephritis bei allergischer Purpura durch —. *A.M.A. Arch. intern. Med.* **105**, 305 (1960). — HARBER, L. C., u. a.: Lichtüberempfindlichkeit durch — und Hydrochlorothiazid. *New Engl. J. Med.* **261**, 1378 (1959). — JAFFE, M. O., u. R. R. KIERLAND: Purpura durch Diuril. *J. Amer. med. Ass.* **168**, 2264 (1958). JOHNSTON, D. H., u. A. L. CORNISH: Akute Pankreatitis durch —. *J. Amer. med. Ass.* **170**, 2054 (1959). — KÄHLER, H. J.: Neue Salidiuretika, u. a. Nebenwirkungen. *Dtsch. med. Wschr.* **1959**, 1455. — PÉQUIGNOT, G., u. a.: Späte toxische Wirkungen nach -behandlung eines cirrhotischen Ascites. *Sem. Hôp. Paris* **36**, 1801/SP 405 (1960).
- Chrom.** FRITZ, K. W., F. ROTH u. a.: Akute Bichromatvergiftung, akutes Nierenversagen. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **205**, 573 (1959).
- Cicuta virosa.** SVENDSEN, H. M.: Tödliche Cicutoxin-Vergiftung. *T. norske Laegeforen.* **79**, 885 (1959).
- Citrullus Colocynthis.** Siehe Koloquinten.
- Codein.** KIRCHMAIER, H.: Immuno-thrombopenie nach —. *Med. Klin.* **1959**, 2031.
- Colchicin.** DITTMAN, W. A., u. J. R. WARD: Vergiftung mit Demecolcin, Störung der Hämatopoese. *Amer. J. Med.* **27**, 519 (1959). — KORFMACHER, I., u. N. ZÖLLNER: Demecolcin-Therapie, u. a. toxische Erscheinungen. *Münch. med. Wschr.* **1960**, 550. — PRÉDELIEVRE, R., u. L. DÉROBERT: Tödliche Gelbsucht nach -behandlung. *Ann. Méd. lég.* **39**, 315 (1959). — VELASCO, H. A., u. J. E. SOKAL: Cholestatische Hepatose bei Colcemid-Therapie. *New Engl. J. Med.* **260**, 1280 (1959).
- Contergan.** NEUHAUS, G., u. K. IBE: Klinik der Vergiftung mit Contergan-forte. *Med. Klin.* **1960**, 544.
- Coriaria thymifolia.** LÉON, L. A.: Vergiftung mit Shanshi. *Arch. Crimin. Neuropiq.* **6**, 174 (1958).
- Cortison.** BURCKHARDT, W.: Kontaktekzem durch Hydrocortison. *Hautarzt* **10**, 42 (1959). — DORN, H.: Kontaktallergie durch Hydrocortison. *Z. Haut- u. Geschl.-Kr.* **28**, 305 (1959). — FÖLDVÁRI, F., u. a.: Schädigungen durch Nebennierensteroidbehandlung. *Orv. Hetil.* **101**, 547 (1960). — SCHENK, H., u. R. KUNZE: -schaden am Auge. *Klin. Mbl. Augenheilk.* **136**, 603 (1960).
- DDT.** BOHENSZKY, GY., u. A. FLORIAN: Vergiftung, schwerer Darmkatarrh. *Orv. Hetil.* **101**, 635 (1960).
- Demecolcin.** Siehe Colchicin.
- Dermatosen, gewerbliche.** Siehe auch unter den in Frage kommenden Substanzen. BURCKHARDT, W.: Die gewerblichen Hautkrankheiten. *Praxis* **49**, 93 (1960). — BUSINCO, L., u. U. GRANELLI: Allergische Dermatitis und Beruf. Allergie u. Asthma **1959**, 338. — HURIEZ, C., u. A. F. DESMONS: — im Kohlenbergbau. *Rev. Prat. (Paris)* **9**, 2645 (1959). — MARCHAND, M.: Hautaffektionen in der Textilindustrie. *Rev. Prat. (Paris)* **9**, 2675 (1959).
- Dichlorphenoxyessigsäure.** GOLDSTEIN, N. P., P. H. JONES u. a.: Periphere Neuropathie nach Einwirkung eines -esters. *J. Amer. med. Ass.* **171**, 1306 (1959).
- Dicumarol.** EISENBERG, M. M.: Bishydroxycoumarin-Toxizität. *J. Amer. med. Ass.* **170**, 2181 (1959). — SVADKOVSKIJ, B. S.: Tod bei Dikumarin-Behandlung. *Klin. Med. (Mosk.)* **1959**, H. 8, 92.
- Dicyclohexylcarbodilimid.** BRANDT, B., u. E. ZSCHUNKE: Kontaktekzem durch —. *Allergie u. Asthma* **5**, 241 (1959).
- Dieldrin.** PAUL, A. H.: Vergiftung. *N.Y. med. J.* **58**, 393 (1959).

- Digitalis.** APPELMAN, D. H.: Vergiftung. Amer. Practit. 11, 296 (1960). — AVRAMIDIS, A. V., u. I. HSU: Kammerflimmern durch —. A.M.A. Arch. intern. Med. 104, 277 (1959). — CHURCH, G., u. H. J. L. MARRIOTT: Delirium durch —. Circulation 20, 549 (1959). — KNOWLES, R. R.: Akute schwere Vergiftung. R. I. med. J. 42, 592 (1959).
- Dimethylformamid.** TOLOT, F., DROIN u. a.: Vergiftung. Arch. Mal. prof. 19, 602 (1958).
- Dinitro-ortho-kresol.** NOORT, H. R. VAN, E. MANDEMA u. a.: Vergiftung bei Sprayern. Ned. T. Geneesk. 104, 676 (1960).
- Disulfiram.** Siehe Antabus.
- Dolantin.** KAZYAK, L.: Vergiftung mit Demerol, Bestimmung im biologischen Material. J. forensic Sci. 4, 264 (1959).
- Doriden.** ALGERI, E. J., G. G. KATSAS u. a.: Toxikologie. J. forensic Sci. 4, 111 (1959). — GRIFFON, H., R. LE BRETON u. a.: Selbstmorde mit —. Ann. Méd. lég. 39, 363 (1959). — ROCHE, L., E. LEJEUNE u. a.: Vergiftung. Ann. Méd. lég. 38, 372 (1958).
- E 605.** Siehe Phosphorsäureester.
- EDTA.** Siehe Äthylendiamintetraessigsäure.
- Epoxyharze.** MORRIS, G. E.: Kontaktdermatitis und Rhinitis vasomotorica durch —. Ann. Allergy 17, 74 (1959). — ZSCHUNKE, E.: Über -dermatitis. Dtsch. Gesundh.-Wes. 14, 1810 (1959).
- Ergotamin.** CAMERON, E. A., u. E. B. FRENCH: Gangrän durch therapeutische Dosen. Brit. med. J. 1960 II, 28. — LINKE, H.: Kapillarschädigung durch Vergiftung. Dtsch. Gesundh.-Wes. 1959, 2196.
- Favismus.** GOWER, N. D., u. E. FROMMER: bei einem cypriotischen Kind. Lancet 1960 I, 628. — HARTIGAN, J. D., u. T. J. GUERNETT: Favismus. J. Amer. med. Ass. 171, 299 (1959).
- Fische.** PHLEPS, D. R.: Stone-fish (Synanceia trachynis)-Vergiftung. Med. J. Aust. 47 (I), 293 (1960). — RUSSELL, F. E., T. C. PANOS u. a.: Tödliche Stachelrochenvergiftung, Todesursache. Amer. J. med. Sci. 235, 566 (1958).
- Fluor.** RÖCKERT, H., u. H. SUNZEL: Knochenveränderung nach Fluoridation des Trinkwassers. Nord. Med. 63, 601 (1960). — WALDBOTT, G. L.: Urticaria durch Fluorid. Acta allerg. (Kbh.) 13, 456 (1959).
- Fluorwasserstoffsäure.** PORUBSKÝ, V.: Selbstmord mit —. Soudní lék. 4, 113 (1959).
- Fluothane.** BAXTER, V. T.: Herzstillstand infolge hoher Konzentration von Halothane-Dampf. Brit. J. Anaesth. 32, 171 (1960).
- Flußsäure.** KEYLING, W.: Therapie der -verätzung. Dtsch. Gesundh.-Wes. 1959, 2122. — SCHMIDT-TINTEMANN, U.: -verätzung und Behandlung. Münch. med. Wschr. 1960, 1548.
- Formaldehyd.** WAHL, R.: Selbstmord mit —. Ann. Méd. lég. 38, 341 (1958).
- Gallamin.** WALMSLEY, D. A.: Überempfindlichkeitsreaktion auf Gallamin-Triäthyljodid. Lancet 1959 II, 237.
- Griseofulvin.** GOLDBLATT, S.: Schwere Reaktion auf —. J. Amer. med. Ass. 172, 1643 (1960). — ZINZIUS, J.: Nebenwirkung. Dtsch. med. J. 1960, 121.
- Gummi.** TURIAF, J., u. a.: Allergie gegen Gummi arabicum bei Druckern. J. franç. Méd. Chir. thor. 13, 617 (1959). — WILSON, H. T. H.: -handschuhdermatitis. Brit. med. J. 1960 II, 21.
- Hexachlorcyclohexan.** CLODI, P. H., u. H. SCHNACK: Suizidversuch mit Inexid. Wien. Z. inn. Med. 40, 414 (1959). — SIBUYA, T.: Benzolhexachlorid-Vergiftung. Fukuoka Acta med. 49, 991 (1958).

- Hydantoin und Derivate.** HAYM, J.: Zahnfleischveränderungen durch Hydantoinpräparate. *Nervenarzt* 1959, 370. — LINKE, A., u. D. HERBERG: Megaloblastenanämie durch Diphenylhydantoin. *Dtsch. med. Wschr.* 1959, 1548. — MARTIN, H. L., u. a.: Gingiva-Hyperplasie durch Diphenylhydantoin. Antihistamin-Behandlung. *Arch. Neurol. (Chicago)* 1, 513 (1959). — MICHAUX, L., M. FELD u. a.: Neurologische Manifestationen der Vergiftung mit —. *Presse méd.* 67, 2010 (1959).
- Hydrazin.** DREWS, A., u. a.: Orale Vergiftung. *Med. Welt* 1960, 1295.
- Hydrochlorothiazid.** GESINK, M. H., u. H. A. BRADFORD: Thrombocytopenische Purpura bei -therapie. *J. Amer. med. Ass.* 172, 556 (1960). — HARBER, L. C., u. a.: Lichtüberempfindlichkeit durch Chlorothiazide und —. *New Engl. J. Med.* 261, 1378 (1959).
- p-Hydroxybenzolsäuremethylester.** SCHULTHEISS, H.: Überempfindlichkeit gegen —. *Berufsdermatosen* 6, 292 (1958).
- Insulin.** BATHURST, M. E., u. D. E. PRICE: Mord durch Insulin. *Med.-leg. J. (Camb.)* 26, 58 (1958). — DÉROBERT, L., u. M. GUÉNIOT: Selbstmord durch —. *Ann. Méd. lég.* 39, 27 (1959).
- Iperacuanha.** TURNER, U.: Asthma durch —. *Ann. Allergy* 18, 190 (1960).
- Isoniazid.** FELIX, A., E. SCHWARTZ u. a.: hepatitis. *A.M.A. Arch. intern. Med.* 104, 72 (1959). — ROSENBLUM, L. E., u. a.: Hepatocelluläre Gelbsucht durch —. *A.M.A. Arch. intern. Med.* 105, 583 (1960).
- Irenat.** KRAATZ, H. G., u. K. D. MÄRZ: Leukopenie durch Perchlorat. *Dtsch. med. Wschr.* 1960, 1306.
- Isonicotinsäurehydrazid.** AAMODT, T.: Überempfindlichkeitsreaktionen auf Streptomycin, PAS und —. *Acta tuberc. scand.* 37, 195 (1959). — BEETE, S. J., u. H. J. DEWLETT: Isoniazid- und PAS-Toxizität. *Dis. Chest* 36, 146 (1959). — GEDDON, A.: Vergiftung. *Orv. Hetil.* 101, 339 (1960). — HESSE, H.: Akute Isoniazid-Vergiftung in der Schwangerschaft. *Berl. Med.* 10, 447 (1959). — KRAMER, W.: Cerebrale Komplikation bei Isoniazid-Therapie. *Acta tuberc. scand.* 38, 51 (1960). — MERRITT, D., u. B. F. FETTER: Lebernekrose durch Isoniazid, Cirrhose und Verbluten aus Oesophagusvarizen. *Ann. intern. Med.* 50, 804 (1959). — VETTER, H. F.: Tödliche Vergiftung. *Medizinische* 1959, 2117.
- Isopropylchlorid.** SCHÜTZE, E.: Zwischenfälle bei Anwendung von Isoprid (u. a. Tod). *Z. ärztl. Fortbild.* 53, 699 (1959).
- Kaliumpermanganat.** POPOW, N. D.: Therapie der akuten Vergiftungen und Verbrennungen. *Klin. Med. (Mosk.)* 37 (40), H. 8, 97 (1959).
- Kampher.** JANOUŠEK, S.: Vergiftung. *Soudní lék.* 4, 37 (1959).
- Kanamycin.** FROST, J. O., J. F. DALY u. a.: Ohrtoxizität von —. *Antibiot. Ann.* 1958/59, 700. — HAWKINS, J. E.: Ohrtoxizität von —. *Ann. Otol. (St. Louis)* 68, 698 (1959). — LECCA, G. G., u. a.: Ohrtoxizität von —. *J. Amer. med. Ass.* 170, 2064 (1959). — SCHATTFROH, C.: — in der Chirurgie, u. a. Nebenwirkungen. *Dtsch. med. Wschr.* 1960, 145.
- Kohlendioxyd.** O'REILLY, R. J.: Diagnose der Vergiftung. *Dis. Chest* 37, 185 (1960).
- Kohlenmonoxyd.** BINET, L., u. a.: Schwere Vergiftung. *Presse méd.* 67, 2125 (1959). — DUTRA, F. R.: Haut bei Vergiftung. *Lab. Invest.* 7, 328 (1958). — GILBERT, G. J., u. G. H. GLASER: Neurologische Manifestationen bei chronischer Vergiftung. *New Engl. J. Med.* 261, 1217 (1959). — JACKSON, R. C., N. V. BUNKER u. a.: Vergiftung mit Komplikationen. *Brit. med. J.* 1959 II, 1130. — OLTRAMARE, M.: Diagnostik der chronischen Vergiftung. *Praxis* 49, 76 (1960). — SIMONEL, A.: Diagnostik und Behandlung der akuten Vergiftung.

- Concours méd. 82, 409 (1960). — WIESER, K.: Tödliche Vergiftung durch abzugelassenen Propangas-Raumheizer. Arch. Kriminol. 124, 44 (1959).
- Koloquinten.** PATRICK, R. L., u. a.: Vergiftung. N.C. med. J. 21, 23 (1960).
- Kosmetica.** SALZER, H. M.: Lippenstift-Allergie, Pharyngitis und Sinusitis. Eye, Ear, Nose Thr. Monthly 37, 223 (1958).
- Largactil.** Siehe Phenothiazin-Derivate.
- Lokalanästhetica.** Siehe auch unter den in Frage kommenden Substanzen. AXELSSON, A.: Toxische Reaktion auf —. Nord. Med. 63, 673 (1960). — FOLDES, F. F., u. a.: Vergleich der Toxizität von intravenös gegebenen —. J. Amer. med. Ass. 172, 1493 (1960).
- Lorbeeröl.** BANDMANN, H. J., u. W. DOHN: Allergisches Kontaktekzem. Münch. med. Wschr. 1960, 680.
- M & B 938.** DENMAN, A. M., u. H. W. C. WARD: Gelbsucht durch -therapie. Brit. med. J. 1960 I, 482.
- Mephesisin.** BARRON, D. W., u. T. G. MILLIKEN: Vergiftung. Lancet 1960 I, 262.
- Meprobamat.** ALGERI, E. J., G. G. KATSAS u. a.: Toxikologie. J. forensic Sci. 4, 111 (1959). — BENEVOLO, A., u. C. PIANCA: Akute Vergiftung (Kind). Minerva pediat. (Torino) 11, 1232 (1959). — BOKONJIC, N., u. W. TROJABORG: Elektroencephalogramm während Therapie, Vergiftung und Entziehung. Electroenceph. clin. Neurophysiol. 12, 177 (1960). — HALS, H.: Akute Vergiftung. Nord. Med. 62, 1578 (1959). — LEGARD, E.: Cyron-Zwischenfall (Kleinkind). Berl. Med. 10, 377 (1959). — MOIRAGHI, P.: Toxische Wirkung auf das Blutbild. Minerva med. (Torino) 50, 2330 (1959). — STEVENS, A. E.: Hypotension durch Überdosierung. Brit. med. J. 1960 I, 1029. — TADDEUCCI, E., u. F. TERRINI: Tödliche Vergiftung. Minerva med. (Torino) 50, 2837 (1959).
- 6-Mercaptopurin.** CLARK, P. A., Y. E. HSIA u. a.: Toxische Komplikationen bei -therapie. Brit. med. J. 1960 I, 393.
- Merfen.** PORTWICH, F., u. H. MARON: Tödliche allergische Thrombocytopenie nach -Haltpastillen. Ärztl. Wschr. 14, 65 (1959).
- Metalle.** Siehe auch unter Blei, Beryllium usw. BREITENECKER, L.: Historöntgenographie bei Schwermetallvergiftung. Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. 49, 654 (1960). — ROBIN, J., u. R. NEGRI: Gewerbliche Allergien in der Metallindustrie. Acta allerg. (Kbh.) 14, 372 (1959).
- Methylalkohol.** PISANTY, J., u. a.: Beobachtungen bei Vergiftungen. Medicina (Méx.) 39, 245 (1959). — STINEBAUGH, B. J.: Akute Vergiftung, Peritoneal Dialyse. A.M.A. Arch. intern. Med. 105, 613 (1960).
- Methylbromid.** ROCHE, L., M. COLIN u. a.: Tödliche Vergiftung. Ann. Méd. lég. 38, 364 (1958).
- Methylchlorid.** NOBO, L., u. T. PETTERSSON: Vergiftung. Nord. Med. 64, 881 (1960).
- Methylsalizylat.** PUCCINI, C.: Tödliche Vergiftung. Minerva med.-leg. (Torino) 78, 187 (1958).
- Miltawn.** Siehe Meprobamat.
- Morphin.** LÁZÁR, I.: Behandlung der Vergiftung mit N-allylnormorphin. Orv. Hetil. 101, 381 (1960).
- Muskatnuß.** GREEN jr., R. C.: Vergiftung. J. Amer. med. Ass. 171, 1342 (1959).
- Mutterkorn.** AIRD, D. C.: Vergiftung. J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp. 66, 86 (1959).
- Myristica fragrans.** Siehe Muskatnuß.
- Naphthalin.** ANZULEWICZ, J. A., u. a.: Transplacentare Vergiftung. Amer. J. Obstet. Gynec. 78, 519 (1959). — SEGNI, G., u. L. RAINERO: Akute hämolytische Anämie durch — (Kind). Minerva pediat. (Torino) 12, 471 (1960).

- Natriumbicarbonat.** CATHALA, J., DEMASSIEUX u. a.: Vergiftung (Säugling). *Nourisson* 46, 113 (1958).
- Nickel.** MARCUSSEN, P. V.: Allergie. *Brit. J. Derm.* 71, 97 (1959). — MUSSO E., u. N. HUNZIKER: Häufigkeit des -ekzems. *Praxis* 48, 955 (1959).
- Nitrat.** DELPMANN, L.: Tödliche Methämoglobinämie durch -haltiges Brunnenwasser. *Zbl. allg. Path. path. Anat.* 100, 269 (1959). — THAL, W.: Häufigkeit und Klinik der Brunnenwasservergiftung beim Säugling. *Med. Klin.* 1959, 1385.
- Nitrit.** VERES, D.: Methämoglobinvergiftungen in einem Heim. *Orv. Hetil.* 100, 1342 (1959).
- Nitrochlorbenzol.** SAITA, G., u. L. MOREO: Sulfhämoglobinämie durch akute Vergiftung. *Med. d. Lavoro* 49, 494 (1958).
- Nitroglycerin.** MARTIMOR, E., A. CAVIGNEAUX u. a.: Geistesstörungen bei beruflicher Vergiftung. *Arch. Mal. prof.* 19, 574 (1958).
- Nitroglykol.** MACCHERINI, I., u. E. CAMARÉ: Vergiftung mit -derivaten. *Med. d. Lavoro* 50, 193 (1959).
- Nitrose Gase.** PROBST, A.: Über die Vergiftung. *Wien. med. Wschr.* 1960, 591. — RUBINO, G. F., E. CONCINA u. a.: Bronchopneumopathie durch —. *Minerva med.* (Torino) 1960, 483.
- Norethandrolon.** GORDON, B. S., u. a.: Peliosis hepatis und Gallenstauung infolge —. *Amer. J. clin. Path.* 33, 156 (1960).
- Novocain.** COSTE, FL., L. DÉROBERT u. a.: Tödlicher Zwischenfall bei Injektion von Thiamin und Procain. *Ann. Méd. lég.* 39, 304 (1959).
- Palfium.** ROCHE, L., M. BÉTHÉOD u. a.: Tod durch —. *Ann. Méd. lég.* 38, 375 (1958).
- Pantocain.** POKESCHEJAN, O. CH.: Tödliche Vergiftung durch Dicain bei Anaesthesie der Urethra. *Urologija* 24, H. 5, 66 (1959).
- „Para“-Gruppe** (in Para-Stellung substituierte Benzolderivate). FARRERONS-Co, J., J. MATAS PONS u. a.: Allergie gegen Stoffe der —. *Allergie u. Asthma* 5, 319 (1959).
- Parathion.** Siehe Phosphorsäureester.
- Penicillin.** BATSON, J. M.: Anaphylaktische Reaktion auf orale Gabe. *New Engl. J. Med.* 262, 590 (1960). — BJÖRNBERG, A.: Halluzinatorische Reaktionen durch orale Gabe von Probenecid-Penicillin. *Acta med. scand.* 165, 207 (1959).
- DIEM, E., u. U. W. SCHNYDER: Allergie bei eineiigen Zwillingen. *Praxis* 49, 370 (1960). — HALPERN, B. N.: Schwere anaphylaktischer Schock nach rectaler Gabe. *Sem. Hôp. Paris* 36, 1385 (1960). — HOIGNÉ, R., u. K. SCHOCH: Anaphylaktischer Schock und akute nicht-allergische Reaktionen nach Procain-Penicillin. *Schweiz. med. Wschr.* 1959, 1350. — KUSCHINSKY, G.: Häufigkeit, Formen und Verlauf der Allergien. *Dtsch. med. Wschr.* 1960, 789. — ROSENTHAL, A.: Untersuchungen tödlicher -Reaktionen. *J. Amer. med. Ass.* 167, 1118 (1958).
- Pentachlorphenol.** BEHRBOHM, P.: Gefahren beim Umgang mit chlorierten Phenolen. *Dtsch. Gesundh.-Wes.* 14, 614 (1959).
- Perchlorat.** Siehe Irenat.
- Petroleum.** REYNOLDS, J., u. F. J. BONTE: Pneumonitis durch Vergiftung (Kind). *Tex. St. J. Med.* 56, 34 (1960).
- Phenacetin.** HOUSTON, I. B., u. A. M. BARLOW: Akute hämolytische Anämie und Methämoglobinurie durch —. *Lancet* 1959 II, 1062. — LINDENEG, O., S. FISCHER u. a.: Nekrose der Nierenpapillen und -abusus. *Acta med. scand.* 165, 321 (1959). — MACGIBBON, B. H., L. W. LOUGHRIDGE u. a.: Autoimmune hämolytische Anämie mit akuter Niereninsuffizienz durch — und PAS. *Lancet* 1960 I, 7. — MOELLER, J., u. A. HEIDLAND: Sekundäre Niereninsuffizienz,

- interstitielle Nephritis oder tubuläre Insuffizienz bei -abusus. Dtsch. med. Wschr. 1959, 1865; 1960, 596. — PENSE, G., H. FIEHRING u. a.: Ursachen und Folgen des -mißbrauchs. Münch. med. Wschr. 1960, 683. — POLESKY, H., u. a.: Sulfhämoglobinämie durch Acetophenetidin. J. Amer. med. Ass. 170, 2081 (1959). — ZOLLINGER, H. U.: Schäden bei chronischem -abusus. Praxis 49, 505 (1960).
- Phenindion.** BINGLE, J., u. I. SHINE: -überempfindlichkeit. Lancet 1959 II, 377. — BROOKS, R. H., u. H. B. CALLEJA: Hepatitis durch —. Ann. intern. Med. 52, 706 (1960). — JONES, N. L.: Hepatitis durch -überempfindlichkeit. Brit. med. J. 1960 II, 504. — JUEL-JENSEN, B. E.: Überempfindlichkeit auf —, Diarrhoe. Brit. med. J. 1959 II, 173. — MATHER, G., u. C. RILEY: Idiosyncrasie auf —. Brit. med. J. 1960 II, 506.
- Phenothiazin-Derivate.** ALGERI, E. J., G. G. KATSAS u. a.: Toxikologie des Chlorpromazin. J. forensic Sci. 4, 111 (1959). — AYD, F. J.: Indikation und Toxizität der Perphenazin-Therapie. New Engl. J. Med. 261, 172 (1959). — BEUCKERT, A., u. W. KÜHNE: Dermatomyositis mit Immunleukopenie, Phenothiazin-Schädigung? Schweiz. med. Wschr. 1960, 132. — BRACHMAN, P. S., T. W. MCCREARY u. a.: Agranulocytose nach Trimeprazin. New Engl. J. Med. 260, 378 (1959). — DE JONGE, J. H., u. S. WARTENA: Agranulocytose nach Promazine. Ned. T. Geneesk. 104, 427 (1960). — EHRLICH, R. M.: Neurologische Komplikation bei Kindern bei -Tranquillizern. Canad. med. Ass. J. 81, 241 (1959). — FIORE, J. M., u. F. M. NOONAN: Agranulocytose nach —. New Engl. J. Med. 260, 375 (1959). — FLOCH, M., u. S. LEIBOWITZ: Blutungen bei Chlorpromazin-Ikterus. J. Amer. med. Ass. 170, 2060 (1959). — GAILITIS, J., u. a.: Neuromuskuläre Reaktionen auf Prochlorperazine. Ann. intern. Med. 52, 538 (1960). — IPPEN, H.: Berufsbedingte Hautveränderung durch —. Berufsdermatosen 7, 12 (1959). — JÖNSSON, B., u. O. AGREN: Komplikationen der Chlorpromazin-Therapie. Nord. Med. 63, 492 (1960). — KOEST, D. R.: Agranulocytose durch —. J. Amer. med. Ass. 170, 2076 (1959). — LEISEN, E.: Ikterus nach Siquil. Ned. T. Geneesk. 104, 1080 (1960). — MITCHELL, J. R. A., D. H. C. SURRIDGE u. a.: Hypothermie nach Chlorpromazin bei myxödematöser Psychose. Brit. med. J. 1959 II, 932. — NEWILL, R. G. D.: Lichtüberempfindlichkeit durch Promethazine. Brit. med. J. 1960 II, 359. — SCIME, I. A., u. E. J. TALLANT: Tetanusähnliche Reaktion auf Prochlorperazine. J. Amer. med. Ass. 171, 1813 (1959). — ZELMAN, S.: Leberzellnekrose bei Chlorpromazin-Gelbsucht. Amer. J. Med. 27, 708 (1959).
- Phenuron.** TURPIN, R., I. BERTRAND u. a.: Icterus gravis bei mit Phenylacetyl-harnstoff behandeltem Epileptiker. Sem. Hôp. Paris-Ann. Pédiat. 36 (1915); 323 (1960).
- β -Phenylisopropylhydrazin.** BEER, D. T., u. F. SCHAFFNER: Tödliche Gelbsucht nach —. J. Amer. med. Ass. 171, 887 (1959).
- Phosphorsäureester.** BACKLUND, H.: Nervschädigung infolge Vergiftung mit Alkylphosphat-Insektiziden. Nord. Med. 63, 608 (1960). — ERDMANN, W. D.: Erfahrungen mit PAM bei E 605-Vergiftungen. Dtsch. med. Wschr. 1960, 1014. — FRADÁ, G., u. G. GUCCIARDI: Therapie mit ACTH, Chlorpromazin und Atropin der Vergiftung. Med. d. Lavoro 50, 645 (1959). — IMO, K.: Behandlung der E 605-Vergiftung mit Atropin und PAM. Medizinische 1959, 2114. — IVERSEN, TH. O.: Parathionvergiftung, Herzarrhythmie. Ugeskr. Laeg. 121, 1735 (1959). — JACOB, F.-J.: Tödliche Vergiftung mit Folidolol. Ärztl. Forsch. 13 (1), 618 (1959). — KLUGMAN, H. B.: Parathionvergiftung S. Afr. med. J. 33, 899 (1959). — QUINBY, G. E., K. C. WALKER u. a.: Gesundheitsschädigungen beim Gebrauch organischer Phosphorinsektizide im Missi-

- sippidelta. J. econ. Entomol. 51, 831 (1958). — ROSSITER, E. J.: Phosdrin Vergiftung. Practitioner 184, 769 (1960). — SCHMIDT, J.: Akute Systoxvergiftung durch percutane Resorption. Medizinische 1959, 2116. — SZARVAS, F.: Pharmakologie und Klinik der Alkylphosphat-Vergiftung. Orv. Hetil. 101, 22 (1960). — TOIVONEN, T., K. OHELA u. a.: Zunahme der Parathionvergiftungen in Finnland. Lancet 1959 II, 175.
- Phosphorwasserstoff.** Siehe auch Zinkphosphid. HARGER, R. N., u. L. W. SPOLYAR: Toxizität von Phosphin, mögliche tödliche Vergiftung. A.M.A. Arch. industr. Hlth 18, 497 (1958).
- Pilze.** GRZYMALA, S.: Zur toxischen Wirkung des orangefuchigen Hautkopfes (Dermocybe orellana Fr.). Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. 49, 91 (1959). — RASZEJA, St.: Diagnostik der tödlichen Lorchelvergiftung. Pat. pol. 10, 35 (1959). — ROCH, M., u. J. MACH, Schweres Delirium durch Vergiftung mit Amanita muscaria. Praxis 49, 225 (1960).
- Plaquenil.** GRAHAM, J. D. P.: Überdosis von Plaquenil. Brit. med. J. 1960 I, 1256.
- Prednisolon.** HOFMANN, G., u. W. SOLMS: Psychiatrische Komplikationen unter -behandlung. Wien. klin. Wschr. 1960, 459. — MATHUR, K. S., u. SRIVASTAVA: Tödliche Komplikationen der -therapie bei nephrotischem Syndrom. J. Indian. med. Ass. 33, 414 (1959). — ROKSETH, R.: Agranulocytose und Sepsis während -therapie. Lancet 1960 I, 680.
- Prednison.** BÄUMER, A., u. a.: Klinische Studie über Nebenwirkungen der -therapie. Med. Welt 1960, 1034.
- Preludin.** BARTHOLOMEW, A. A., u. E. MARLEY: Toxische Reaktion auf —. Psychopharmacologia (Berl.) 1, 124 (1959). — BOKOR, Zs., u. a.: Vergiftung. Orv. Hetil. 101, 706 (1960). — EVANS, J.: Psychose und Sucht durch Phenmetrazine. Lancet 1959 II, 152. — SIMMA, K.: Preludin-Halluzinose. Wien. klin. Wschr. 1960, 441.
- Primidone.** ZBINDEN, J.: Megaloblastäre Anämie bei antiepileptischer Behandlung. Schweiz. med. Wschr. 1959, 1072.
- Pyrazinamid.** EDSON, R. C., u. a.: Lebertoxizität von — bei tuberkulösen Patienten. Amer. Rev. Respir. Dis. 80, 371 (1959).
- Pyridin.** FREUNDT, K. J.: Polyneuritis infolge gewerblicher chronischer Vergiftung. Z. Unfallmed. Berufskr. 52, 300 (1959). — ZASLAVSKAJA, A. G.: Klinik der akuten Vergiftungen mit Dämpfen von -basen. Klin. Med. (Mosk.) 1960, H. 4, 122.
- Quecksilber.** BENNING, D.: Auftreten einer Vergiftung in Ohio. Industr. Med. Surg. 27, 354 (1958). — KÄHLER, H. J.: Frage der kardiotoxischen Wirkung des —, insbesondere des Ceresan. Zbl. Arbeitsmed. 10, 25 (1960). — TENG, Ch. T., u. J. C. BRENNAN: Akute Quecksilberdampf-Vergiftung. Radiology 73, 354 (1959). — YOUNG, E.: Vergiftung durch Hydrargyrum praecipitatum album bei Behandlung von Hauterkrankungen. Ned. T. Geneesk. 104, 1190 (1960).
- Radium.** GLENN, J. A., J. GALINDO u. a.: Chronische Vergiftung bei einem Zifferblattmaler. Amer. J. Roentgenol. 83, 465 (1960).
- Reserpin.** DUNCAN, D. A., u. W. FLEESON: Gastrointestinale Blutungen durch —. J. Amer. med. Ass. 170, 1663 (1959).
- Resochin.** GUSKO, M., u. H. HÄHNEL: Akute tödliche Thrombopenie während Chloroquindiphosphat-Behandlung. Dtsch. Gesundh.-Wes. 15, 871 (1960). — HOBBS, H. E., A. SORSBY u. a.: Retinopathie infolge Chloroquin-Therapie. Lancet 1959 II, 478. — MEYLER, L.: Purpura mit Thrombopenie nach Chloroquin-phosphat. Ned. T. Geneesk. 1959, 2427.
- Rhus toxicodendron.** ROSS, C. M.: Dermatitis, erste Fälle in Südafrika. S. Afr. med. J. 33, 657 (1959).

- Ricinus communis.** KASZÁS, T., u. G. PAPP: Ricinussamenvergiftung bei Schulkindern. *Orv. Hetil.* **101**, 50 (1960).
- Robinia pseudoacacia.** Siehe Akazie, falsche.
- Röntgenkontrastmittel.** RENE, R. M., u. S. M. MELLINKOFF: Niereninsuffizienz nach oraler Gabe einer doppelten Dosis eines cholecystographischen Mittels. *New Engl. J. Med.* **261**, 589 (1959). — SALTMAN, G. F.: Nebenwirkungen von Biligrafin-forte. *Acta radiol.* (Stockh.) **51**, 121 (1959). — ZSCHROCH, H., u. F. TÜTZER: Tödlicher Ausgang einer intravenösen Cholezystographie mit Biligrafin. *Dtsch. Gesundh.-Wes.* **14**, 1676 (1959).
- Sagrotan.** JOFFICH, G.: Tödliche Vergiftung bei Säuglingen. *Dtsch. med. J.* **1960**, 20.
- Salizylate.** Siehe auch Aspirin und Methylsalizylat. GRANVILLE-GROSSMAN, K. L., u. H. G. S. SERGEANT: Lungenödem durch Vergiftung. *Lancet* **1960 I**, 575. — SCHWARTZ, R., F. X. FELLERS u. a.: Wirkung von Acetazolamid bei Vergiftung. *Pediatrics* **23**, 1103 (1959). — SEGAR, W. E., u. M. A. HOLLIDAY: Physiologische Abnormitäten der Vergiftung. *New Engl. J. Med.* **259**, 1191 (1958).
- Salmiakgeist.** Siehe Ammoniak.
- Schädlingsbekämpfungsmittel.** Siehe auch unter den in Frage kommenden Substanzen. ANKERMANN, H.: Pharmakologisch-toxikologische Probleme bei Anwendung von Kontaktinsektiziden. *Dtsch. Gesundh.-Wes.* **1959**, 1146.
- Schlafmittel.** Siehe auch Barbiturate, Doriden usw. BODA, D., u. a.: Behandlung der Vergiftung durch Dauermaschinenbeatmung. *Orv. Hetil.* **101**, 577 (1960). DÖNHARDT, A.: Therapie der Vergiftung. *Ergebn. inn. Med. Kinderheilk.*, **N. F.** **12**, 1 (1959).
- Schlangenbiß.** KNYVETT, A. F., u. R. MOLPHY: Atemlähmung durch —. *Med. J. Aust.* **46** (II), 481 (1959). — REID, H. A.: Seeschlangenbiß und Vergiftung. *Practitioner* **183**, 530 (1959).
- Seife.** BECK, L.: Behandlung des komplizierten Abortes, besonders der Anurie. *Geburtsh. u. Frauenheilk.* **20**, 209 (1960). — BUDKIEWICZ, J., u. J. GZIK: Über sogenannte -krankheit. *Ginek. pol.* **30**, 15 (1959).
- Shanshi.** Siehe *Coriaria thymifolia*.
- Silber.** KONJOVIC, M.: Silbernitrat-Vergiftung. *Fortschr. Röntgenstr.* **91**, 410 (1959).
- Skorpion.** BARKAJAN, S. S.: Klinik und Therapie der Vergiftung durch das Gift der mittelasiatischen Skorpione (*Buthus caucasicus*). *Ter. Arh.* **31**, H. 11, 77 (1959).
- Solanin.** WILSON, G. S.: Vergiftung. *J. Amer. med. Ass.* **172**, 1552 (1960).
- Streptomycin.** AAMODT, T.: Überempfindlichkeitsreaktionen auf —, PAS und INH. *Acta tuberc. scand.* **37**, 195 (1959). — ZORINI, A. O.: Nebenwirkungen des —, besonders Ohrtoxizität. *Minerva med.* (Torino) **51**, 1087 (1960).
- Succinyleholin.** JONECKO, A.: Allergischer Zwischenfall nach Celiocurin. *Zbl. Chir.* **85**, 439 (1960). — KEPES, E. R., u. H. HAIMOVICI: Allergische Reaktionen auf —. *J. Amer. med. Ass.* **171**, 548 (1959).
- Sulfonamide.** BICKEL, G.: Toxizität und Nebenwirkungen der — und Antibiotica. *Praxis* **49**, 497 (1960). — BROWNE, S. G.: Hypermelanotischer rash bei -therapie. *Brit. med. J.* **1960 I**, 621. — FRIEDERISZICK, F. K., u. W. TOUSSAINT: Nebenwirkung eines Langzeitsulfonamids im Säuglingsalter. *Med. Klin.* **1960**, 459. — GRECH, J. L., u. E. A. CACHIA: Akute hämolytische Anämie durch Sulphadimidine. *Brit. med. J.* **1959 II**, 1309. — JANOVSKY, R. C.: Tödliche thrombocytopenische Purpura nach Sulfamethoxypyridazine. *J. Amer. med. Ass.* **172**, 155 (1960). — MAHER-LOUGHNAN, G. F., u. D. C. TULLIS: Über-

- empfindlichkeit auf Sulphamethoxypyridazine. *Lancet* 1960 I, 202. — PRESA, B.: -polyneuritiden. *Ž. Nevropat. Psihiat.* 59, 210 (1959). — RITZ, N. D., u. M. J. FISHER: Agranulocytose durch Salicylazosulfapyridine. *J. Amer. med. Ass.* 172, 237 (1960). — SALBAGGIO, J., u. F. GONZALEZ: Schwere toxische Reaktionen auf Sulfamethoxypyridazine. *Ann. intern. Med.* 51, 60 (1959).
- Tetrachlorkohlenstoff.** KAZANTZIS, G., u. R. R. BOMFORD: Dyspepsie durch Inhalation von -dämpfen. *Lancet* 1960 I, 360. — PECH, Z., u. J. SOBOTKA: Tödliche Vergiftung (Kind). *Soudní lék.* 4, 65 (1959). — SCHWEITZER, I. L.: Akute Vergiftung. *Illinois med. J.* 116, 147 (1959).
- Tetracycline.** FALK, M. S.: Lichtüberempfindlichkeit durch Dimethylchlortetracycline. *J. Amer. med. Ass.* 172, 1156 (1960). — MORRIS, W. E.: Lichtüberempfindlichkeit durch -derivate. *J. Amer. med. Ass.* 172, 1155 (1960).
- Thallium.** CAU, G.: Vergiftung. *Ann. Méd. lég.* 38, 282 (1958). — HEYNDRIKX, A., H. LOOS u. a.: Verteilung im Körper nach tödlicher Vergiftung. *Pharm. T. Belg.* 35, 185 (1958). — LE BRETON, R., L. MARTIN u. a.: Doppelte Vergiftung durch -chlorid. *Ann. Méd. lég.* 38, 269 (1958). — MATTHYS, R., u. F. THOMAS: Kriminelle Vergiftung. *J. forensic Med.* 5, 111 (1958). — RICHESON, E. M.: Industrielle Vergiftung. *Industr. Med. Surg.* 27, 607 (1958). — THIEBS, H., A. BADINAND u. a.: -ausscheidung bei Vergiftung mit oder ohne Calcium-EDTA. *Ann. Méd. lég.* 38, 261 (1958). — TRUHAUT, R.: Vergiftung, Überblick, analytische und biologische Ergebnisse. *Ann. Méd. lég.* 38, 189 (1958).
- Tofranil.** FOSTER, A. R., u. N. P. LANCASTER: Störungen der Muskelfunktion während Therapie mit Imipramine. *Brit. med. J.* 1959 II, 1452. — LANCASTER, N. P., u. A. R. FOSTER: Suicidversuch durch Imipramine-Überdosierung. *Brit. med. J.* 1959 II, 1458.
- Toluidin.** MARQUEZ, A.: Akute hämolytische Anämie und Agranulocytose infolge intravenöser Gabe von Toluidin-Blau. *Amer. Practit.* 10, 1548 (1959).
- Trichloräthylen.** ROCHE, L., E. LEJEUNE u. a.: Akute Vergiftung, klinische und toxikologische Untersuchungen. *Ann. Méd. lég.* 38, 356 (1958).
- Triorthokresylphosphat.** GEOFFROY, H., P. PASCAL u. a.: Über die Vergiftungsepidemie von 1959 in Marokko. *Münch. med. Wschr.* 1960, 1494. — SMITH, H. V., u. J. M. K. SPALDING: Lähmungen in Marokko durch Vergiftung. *Lancet* 1959 II, 1019.
- Tyzine.** SCHELLONG, G.: Toxische Wirkungen von -Nasentropfen bei Säuglingen und Kleinkindern. *Medizinische* 1959, 1484.
- Vancomycin.** ROTHENBERG, H. J.: Anaphylactoide Reaktion auf —. *J. Amer. med. Ass.* 171, 1101 (1959).
- Vergiftung.** BEENHEIM, M., R. FRANÇOIS u. a.: Akzidentelle und therapeutische — beim Kind. *Presse méd.* 67, 1525 (1959). — BEENHEIM, M., L. ROCHE u. a.: Zwischenfälle bei Behandlung von Kindern. *Ann. Méd. lég.* 39, 163 (1959). — CSIKY, P.: Kritik der Magenwaschung bei —. *Orv. Hetil.* 100, 792 (1959). — CUMMING, G.: Akute Vergiftung. *Practitioner* 184, 481 (1960). — FIEGEL, G., u. H. W. KELLING: Korticoide und Vergiftung. *Ther. d. Gegenw.* 1959, 539. — FRIEDRICH-BREUNINGER, G.: — bei Kindern. *Münch. med. Wschr.* 1960, 578. — GORDEN, D. JENSEN, u. WESLEY, W. WILSON: Studie von 100 Vergiftungsfällen. *Pediatrics* 25, 490 (1960). — HENE, CH. H., M. K. DUNLAP u. a.: Gewerbliche Toxikologie. *A.M.A. Arch. intern. Med.* 104, 816 (1959). — JACOBZINER, H.: Ursache, Verhütung und Kontrolle der akzidentellen —. *J. Amer. med. Ass.* 171, 1769 (1959). — KUBRYK, D., u. A. C. MCKENZIE: Häusliche -unfälle. *Canad. J. publ. Hlth* 49, 420 (1958). — LARENG, L.: Wiederbelebung im akuten toxischen Koma exogenen Ursprungs. *Anesth. et Analg.* 17, 91 (1960). — MARESC, W., F. LEMBECK u. a.: — im Kindesalter. *Wien. klin. Wschr.*

- 1960, 411. — MCKENDRICK, T.: -unfälle im Kindesalter. Arch. Dis. Childh. 35, 127 (1960). — MOESCHLIN, S.: Moderne —. Wien. med. Wschr. 1959, 827. — PÉREZ DE PETINTO, M.: — in der Pädiatrie, Diagnose und Therapie. Rev. Med. legal (Madr.) 14, 89 (1959). — POLLAK, K.: Kindliche Mißbildung nach Suicidversuch der Mutter in der Schwangerschaft. Zbl. Gynäk. 81, 1830 (1959). — SAITA, G.: Verhalten der Faktoren des Prothrombinkomplexes bei akuten — mit Einatmungsgiften. Med. d. Lavoro 50, 13 (1959). — SCHMID, W.: — im Alltag, Diagnose und Therapie. Ther. d. Gegenw. 1960, 155. — SEMSCH, R. D.: — bei Kindern. U. S. armed Forces med. J. 10, 318 (1959). — TALLQVIST, H.: — im Kindesalter. Ann. Paediat. Fenn. 5, 258 (1959). — TALLQVIST, H., u. A. KORPELA: Kindersterblichkeit infolge — in Finnland. Ann. Paediat. Fenn. 5, 269 (1959). — ZIEHME, E.: Lorfan bei — im Kindesalter. Kinderärztl. Prax. 28, 101 (1960).
- Vicia lapa.** Siehe Favismus.
- Vitamin A.** DEABLÖS, A., u. J. SLÖRDAHL: Chronische Vergiftung. Acta paediat. (Uppsala) 48, 507 (1959).
- Vitamin D.** ILLIG, R., u. A. PRADER: Vergiftung. Helv. paediat. Acta 14, 618 (1959). — SCHÖNENBERG, H.: Über Vergiftung. Medizinische 1959, 2255. — SEGNI, G., u. R. BRUNI: Schwere Hypervitaminose D. Minerva paediat. (Torino) 11, 982 (1959). — VELTMAN, G.: Frage der Nierenschädigung nach Langzeitbehandlung mit Vitamin D₂. Z. Haut- u. Geschl.-Kr. 27, 214 (1959).
- Wasserschierling.** Siehe Cicuta virosa.
- Xylocain.** DÉROBERT, L., u. E. FOURNIER: Plötzlicher Tod nach -infiltration im Nackenbereich. Ann. Méd. lég. 39, 302 (1959). — WIEDLING, St.: Pharmakologie und Toxikologie. Odont. T. 67, 85 (1959).
- Zinkphosphid.** FRKETIĆ, J., A. MAGDIĆ u. a.: Vergiftungen. Arh. Hig. Rada 8, 15 (1957).
- Zinn.** PLUVINAGE, J.-L.: Nervensymptome der Vergiftung mit organischen -derivaten. Rev. Prat. (Paris) 9, 2303 (1959).

Dr. LUCIE SCHLOSSER, Pharmakologisches Institut der Universität,
Kiel, Hospitalstr. 20

ARCHIV FÜR TOXIKOLOGIE

FÜHNER-WIELAND'S
SAMMLUNG VON VERGIFTUNGSFÄLLEN

UNTER MITWIRKUNG
DER DEUTSCHEN PHARMAKOLOGISCHEN GESELLSCHAFT
UND
DER DEUTSCHEN GESELLSCHAFT FÜR GERICHTLICHE
UND SOZIALE MEDIZIN

HERAUSGEGEBEN VON
B. BEHRENS **H. OETTEL**
KIEL LUDWIGSHAFEN/RH.
K. WAGNER
MAINZ

18. BAND
MIT 67 TEXTABBILDUNGEN



SPRINGER-VERLAG
BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG
1959/60

ARCHIV FÜR TOXIKOLOGIE

Alle Rechte, einschließlich das der Übersetzung in fremde Sprachen und das der fotomechanischen Wiedergabe oder einer sonstigen Vervielfältigung, vorbehalten. Jedoch wird gewerblichen Unternehmen für den innerbetrieblichen Gebrauch nach Maßgabe des zwischen dem Börsenverein des Deutschen Buchhandels e.V. und dem Bundesverband der Deutschen Industrie abgeschlossenen Rahmenabkommens die Anfertigung einer fotomechanischen Vervielfältigung gestattet. Wenn für diese Zeitschrift kein Pauschalabkommen mit dem Verlag vereinbart worden ist, ist eine Wertmarke im Betrage von DM 0.30 pro Seite zu verwenden. Der Verlag *Mit diese Beträge den Autorenverbänden zufließen*

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinn der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften

Springer-Verlag OHG / Berlin · Göttingen · Heidelberg
Printed in Germany

Druck der Universitätsdruckerei H. Stürtz AG., Würzburg



SPRINGER-VERLAG
BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG
1979/80

Verfasserverzeichnis

	Seite
ADEBAHR, G., Nierenveränderungen bei der E 605-Vergiftung des Menschen. Mit 5 Textabbildungen.	107
ALHA, A. R., V. TAMMINEN, A.-L. MUKULA, E. LEVONEN, A. RUOHONEN und E. SALOMAA, Ultrarotspektroskopie in der gerichtschemischen Ana- lytik. II. Mitteilung. Chemische Untersuchung in 4 Todesfällen: 1. Tofranil- Vergiftung, und kombinierte Vergiftungen, 2. Parathion und Endrin, 3. Nicotin und Parathion und 4. Pentymal, Disulfiram und Äthanol. Mit 5 Textabbildungen	347
BEANI, L., G. PEPEU und P. F. MANNAIONI, Bericht über die Tätigkeit der toxikologischen Klinik der Universität Florenz während der Jahre 1956 bis 1958 (Einige Betrachtungen über Vergiftungen durch Pilze, Barbitur- säure-Präparate, Tranquillizer, Säuren). Mit 1 Textabbildung	300
BEIN, H. J., s. JAKUES, R.	316
BOCENT, H. J., Suchtentwicklung und schwere Entziehungserscheinungen nach Dextromoramidegebrauch (Jetrium, MCP 875, Palfium, R 875, Ertecalme, Pyrtrolamidol). Mit 7 Textabbildungen	170
CZERWEK, H., und W. FISCHER, Tödlicher Vergiftungsfall mit <i>Taxus baccata</i> . Versuche zum Nachweis der <i>Taxusalkaloide</i> aus Leichenorganen	88
DEGEN, W., und G. PREISSER, Erfahrungen beim fällungsanalytischen und papierchromatographischen Nachweis von Kalypnon (5-Äthyl-5-crotyl- barbitursäure)	335
EEBERHARDT, G., s. FREY, H.-H., und J. RUSTEMEYER	189
EISSNER, H., Diphenylhydantoin-Exanthem unter dem Bilde einer infek- tiösen Mononukleose. Mit 8 Textabbildungen	282
ERBSLÖH, J., Thalliumvergiftung in der zweiten Schwangerschaftshälfte	156
ERDMANN, W. D., und O. LATKI, Vergiftung mit Diisopropylfluorophosphat (DFP). Mit 2 Textabbildungen	151
FAZEKAS, I. GY., Drei tödliche Alkoholvergiftungen; die Rolle endokriner Faktoren bei der Überempfindlichkeit gegenüber Alkohol	205
— Tödliche Vergiftung eines Kindes mit Wenckebach-Tabletten (Digitalis- Chinin-Strychnin)	224
— und B. RENGEL, Tödliche Vergiftung (Selbstmord) mit Mysoline und Pheno- barbiturat	213
FISCHER, W., s. CZERWEK, H.	88
FREY, H.-H., G. EEERHARDT und J. RUSTEMEYER, Quantitative Papier- chromatographie von Barbitursäure-Derivaten aus dem Plasma bei Schlaf- mittel-Vergiftungen	189
FRIDMER, M., E. GROSS, M. KIESE und K. RESAG, Resorption von Äthyl- glykoldinitrat durch die Lunge. Mit 2 Textabbildungen	200
GROSS, E., M. KIESE und K. RESAG, Resorption von Äthylglykoldinitrat durch die Haut. Mit 2 Textabbildungen	194
— M. KIESE und K. RESAG, Resorption von Glycerintrinitrat durch die Haut. Mit 2 Textabbildungen.	331
— s. FRIDMER, M., M. KIESE und K. RESAG	200
HARTMANN, H., s. SCHMIDLIN-MÉSZÁROS, J.	259
HAUCK, G., s. WEYRICH, G.	120

	Seite
HEINZE-WEISS, MARIA, Bemerkungen zur Anwendung der Seifertschen Testfleckenmethode zum Nachweis von Blausäure	368
JAQUES, R., und H. J. BEIN, Toxikologie und Pharmakologie eines neuen systemisch wirksamen Insektizids der Phosphorsäureester-Reihe, Phosphamidon (2-Chlor-2-diäthylcarbamoyl-1-methylvinyl-dimethylphosphat). Mit 4 Textabbildungen.	316
KASZÁS, T., und G. PAPP, Ricinussamen-Vergiftung von Schulkindern	145
KERK, L., s. MEYER, FR.	131
KIESE, M., s. FRIMMER, M., E. GROSS und K. RESAG	200
— s. GROSS, E., und K. RESAG	194
— s. GROSS, E., und K. RESAG	331
KIMMERLE, G., Vergleichende Untersuchungen der Inhalationstoxizität von Schwefel-, Selen- und Tellurhexafluorid	140
LATKI, O., s. ERDMANN, W. D.	151
LEMBECK, F., W. LIPP und W. MARESCH, Vergiftungen durch Neo-Antergan im Kleinkindesalter. Mit 6 Textabbildungen	93
LEVONEN, E., s. ALHA, A. R., V. TAMMINEN, A.-L. MUKULA, A. RUOHONEN und E. SALOMAA	347
LIPP, W., s. LEMBECK, F., und W. MARESCH	93
MACHATA, G., Über den Antihistaminnachweis in Leichenorganen. Mit 2 Textabbildungen.	124
— Anwendung der Gaschromatographie in der toxikologischen Analyse (Vergiftungen mit Paraldehyd und Terpinolöl). Mit 7 Textabbildungen	338
MANNAIONI, P. F., s. BEANI, L., und G. PEPEU	300
MARESCH, W., s. LEMBECK, F., und W. LIPP	93
MAYER, E., s. PREUSS, FR. R.	243
MEYER, FR., und L. KERK, Über die percutane Resorption von Eserin aus Benzol und einigen verwandten Lösungsmitteln	131
MUKULA, A.-L., s. ALHA, A. R., V. TAMMINEN, E. LEVONEN, A. RUOHONEN und E. SALOMAA	347
NAEVE, W., Eine tödliche Chloracetophenonvergiftung. („Tränengas“-Vergiftung)	165
NEUGEBAUER, W., Tödliche Kohlendioxydgasvergiftung	269
— Vergiftung durch Strophoralkonzentrat	272
— Dauerschädigung durch intrathekale Eubasinapplikation	296
PAPP, G., s. KASZÁS, T.	145
PEPEU, G., s. BEANI, L., und P. F. MANNAIONI	300
PETERSOHN, K.-L., Thalliumvergiftungen in der Schwangerschaft. Mit 2 Textabbildungen.	160
PREISSER, G., s. DEGEN, W.	335
PREUSS, FR. R., und E. MAYER, Zur Isolierung und Identifizierung des 1-Äthyl-cyclohexyl-carbamats (Valamin) und seiner Stoffwechselprodukte. Mit 5 Textabbildungen.	243
PRIELLA, O., Studien zur Toxikologie der Schlafmittel aus der Tetrahydropyridin- und Piperidin-Reihe. Mit 23 Textabbildungen	1
RENGEL, B., s. FAZEKAS, I. GY.	213
RESAG, K., s. FRIMMER, M., E. GROSS und M. KIESE	200
— s. GROSS, E., und M. KIESE	194
— s. GROSS, E., und M. KIESE	331
ROHNER, D., s. SPECHT, W.	359
RUOHONEN, A., s. ALHA, A. R., V. TAMMINEN, A.-L. MUKULA, E. LEVONEN und E. SALOMAA	347

	Seite
RUSTEMEYER, J., s. FREY, H.-H., und G. EBERHARDT	189
SALOMAA, E., s. ALHA, A. R., V. TAMMINEN, A.-L. MUKULA, E. LEVONEN und A. RUOHONEN	347
SCHAUMANN, W., und M. SCHILLER, Über die Ursache des protrahierten Ver- laufs von Vergiftungen mit E 605	236
SCHIEBL, F., und H. WACHTER, Zum Nachweis der Wirkkomponenten von Saridon. Mit 1 Textabbildung	253
SCHILLER, M., s. SCHAUMANN, W.	236
SCHLEYER, F., Einatmung von Tetrachloräthylen und Blutalkoholgehalt	187
SCHLOSSER, LUCIE, Literaturübersicht	371
SCHMIDLIN-MÉSZÁROS, J., und H. HAETMANN, Tödliche Cliradonvergiftung. Nachweis in Leichenteilen. Mit 3 Textabbildungen	259
SCHOLLMAYER, W., Plötzlicher Tod durch Trichloräthylen-Vergiftung bei Einwirkung dieses Giftes über längere Zeit	229
SCHWERD, W., Bleibefunde bei tödlichen Bleivergiftungen	177
SPECHT, W., und D. ROHNER, Bestimmung von Thalliumspuren in mensch- lichen Haaren mittels Neutronen-Aktivierungsanalyse. I. Mitteilung	359
SPIEGELBERG, U., Ammoniakvergiftungen und ihre Folgen unter Berücksich- tigung neuer Kasuistik. Bemerkungen zu der Arbeit von G. KLAVIS [diese Z. 17, 155—158 (1958)]	87
TAMMINEN, V., s. ALHA, A. R., A.-L. MUKULA, E. LEVONEN, A. RUOHONEN und E. SALOMAA	347
WACHTER, H., s. SCHIEBL, F.	253
WEYKICH, G., und G. HAUCK, Beeinträchtigung von Blutalkoholbefunden durch Einatmen von Terokal-Leim-Dämpfen (Methyl- und Äthylacetat)	120
WÜTSCHKE, J., Akute Intoxikation mit dem Phenothiazinderivat Chlor- promazin	275

Sachverzeichnis

1-Äthynyl-cyclohexyl-carbamat

s. Valamin

Äthylalkohol

Blutbefund, Beeinträchtigung durch Einatmen von Terokal-Leim-Dämpfen, S. 120 (WEYRICH, G., und G. HAUCK)

—, Beeinträchtigung durch Einatmung von Tetrachloräthylen, S. 187 (SCHLEYER, F.)

Vergiftungen, tödliche; Rolle endokriner Faktoren, S. 205 (FAZEKAS, I. GY.)

Äthylenglykoldinitrat

Resorption durch die Haut, S. 194 (GROSS, E., M. KIESE und K. RESAG)

— durch die Lunge, S. 200 (FRIDMER, M., E. GROSS, M. KIESE und K. RESAG)

Ammoniak

Vergiftungen und ihre Folgen, S. 87 (SPIEGELBERG, U.)

Antihistaminica

Nachweis in Leichenorganen, S. 124 (MACHATA, G.)

Vergiftungen durch Neo-Antergan im Kleinkindesalter, S. 93 (LEMBECK, F., W. LIPP und W. MARESCH)

Barbiturate

Nachweis aus Plasma bei Schlafmittel-Vergiftungen, quantitative Papierchromatographie, S. 189 (FREY, H.-H., G. EBERHARDT und J. RUSTEMEYER)

— von Kalypnon, fällungsanalytischer und papierchromatographischer, S. 335 (DEGEN, W., und G. PREISSER)

Nachweis durch Ultrarotspektroskopie bei Vergiftung mit Pentymal, Disulfiram und Äthanol, S. 347 (ALHA, A. R., V. TAMMINEN, A.-L. MUKULA, E. LEVONEN, A. RUOHONEN und E. SALOMAA)

Vergiftungen (Sonnifex) in Florenz 1956—1958, S. 300 (BEANI, L., G. PEPEU und P. F. MANNAIONI)
s. auch Mysoline

Benzol und verwandte Lösungsmittel

Percutane Resorption von Eserin aus, S. 131 (MEYER, FR., und L. KERK)

Blausäure

Nachweis, Anwendung der Seifertschen Testfleckenmethode, S. 368 (HEINZE-WEISS, M.)

Blei

Befunde bei tödlichen Vergiftungen, S. 177 (SCHWERD, W.)

Chinin

s. Wenckebach Tabletten

Chloracetophenon

Vergiftung, tödliche, S. 165 (NAEVE, W.)

2-Chlor-2-diäthylcarbamoyl-1-methylvinyl-di-methylphosphat

s. Phosphorsäureester

Chlorpromazin

s. Phenothiazinderivate

Chlradon

Vergiftung, tödliche; Nachweis in Leichenteilen, S. 259 (SCHMIDLIN-MÉSZÁROS, J., und H. HARTMANN)

Dextromoramid

Sucht und Entziehungserscheinungen nach, S. 170 (BOCHNIK, H. J.)

DFP

s. Phosphorsäureester

Digitalis

s. Wenckebach Tabletten

2,4-Dioxo-3,3-diäthyl-5-methylpiperidin

s. Noludar

2,4-Dioxo-3,3-diäthylpiperidin

s. Sedulon

2,4-Dioxo-3,3-diäthyl-tetrahydro-pyridin

s. Persedon

Diphenylhydantoïn

Exanthem, Bild einer infektiösen Mononukleose, S. 282 (EISSNER, H.)

Disulfiram

Äthanol und Pentymal, Nachweis durch Ultrarotspektroskopie bei Vergiftung mit, S. 347 (ALHA, A. R., V. TAMMINEN, A. L. MUKULA, E. LEVONEN, A. RUOHONEN und E. SALOMAA)

E 605

s. Phosphorsäureester

Eibe

s. *Taxus baccata*

Endrin

und Parathion, Nachweis durch Ultrarotspektroskopie bei Vergiftung mit, S. 347 (ALHA, A. R., V. TAMMINEN, A. L. MUKULA, E. LEVONEN, A. RUOHONEN und E. SALOMAA)

Eserin

Percutane Resorption aus Benzol und verwandten Lösungsmitteln, S. 131 (MEYER, FR., und L. KERK)

Eubasin

Dauerschädigung durch intrathekale Applikation, S. 296 (NEUGEBAUER, W.)

Gaschromatographie

s. Nachweismethoden

Glycerintrinitrat

Resorption durch die Haut, S. 331 (GROSS, E., M. KIESE und K. RESAG)

Jetrium

s. Dextromoramid

Kalypnon

s. Barbiturate

Kohlendioxyd

Vergiftung, tödliche, S. 260 (NEUGEBAUER, W.)

Literaturübersicht

August 1959 bis August 1960, S. 371 (SCHLOSSER, L.)

Mysoline

und Phenobarbiturat, Vergiftung, tödliche, S. 213 (FAZEKAS, I. GY., und B. RENGEI)

Nachweis, toxikologischer

s. Antihistaminica

Barbiturate

Blausäure

Cliradon

Noludar

Persedon

Saridon

Sedulon

Taxus baccata

Valamin

Nachweismethoden

Gaschromatographie, Anwendung in der toxikologischen Analyse (Vergiftungen mit Paraldehyd und Terpentinöl), S. 338 (MACHATA, G.)

Neutronen-Aktivierungsanalyse, Bestimmung von Thalliumspuren in menschlichen Haaren mittels, S. 359 (SPECHT, W., und D. ROHNER)

Papierchromatographie, quantitative, von Barbitursäure-Derivaten aus dem Plasma, S. 189 (FREY, H.-H., G. EBERHARDT und J. RUSTE-MEYER)

- Papierchromatographie**, Erfahrungen beim Nachweis von Kalypnon, S. 335 (DEGEN, W., und G. PREISSE)
Ultraspektroskopie in der gerichtsschemischen Analytik. Untersuchung bei tödlichen Vergiftungen mit Tofranil, mit Parathion und Endrin, mit Nicotin und Parathion und mit Pentymal, Disulfiram und Äthanol, S. 347 (ALHA, A. R., V. TAMMINEN, A.-L. MUKULA, E. LEVONEN, A. RUOHONEN und E. SALOMAA)
- Neo-Antergan**
s. Antihistaminica
- Neutronen-Aktivierungsanalyse**
s. Nachweismethoden
- Nicotin**
und Parathion, Nachweis durch Ultraspektroskopie bei Vergiftung mit, S. 347 (ALHA, A. R., V. TAMMINEN, A.-L. MUKULA, E. LEVONEN, A. RUOHONEN und E. SALOMAA)
- Noludar**
Toxikologie, S. 1 (PRIBILLA, O.)
- Palfium**
s. Dextromoramid
- Papierchromatographie**
s. Nachweismethoden
- Paraldehyd**
Nachweis durch Gaschromatographie bei Vergiftung, S. 338 (MACHATA, G.)
- Persedon**
Toxikologie, S. 1 (PRIBILLA, O.)
- Phenothiazinderivate**
Vergiftung, akute, mit Chlorpromazin, S. 275 (WÜTSCHKE, J.)
- Phosphamidon**
s. Phosphorsäureester
- Phosphorsäureester**
Diisopropylfluorophosphat, Vergiftung mit, S. 151 (ERDMANN, W. D., und O. LATKI)
E 605-Vergiftung des Menschen, Nierenveränderungen bei, S. 107 (ADEBAHR, G.)
— Vergiftung, Ursache des protrahierten Verlaufs, S. 236 (SCHAU-MANN, W., und M. SCHILLER)
Phosphamidon, Toxikologie und Pharmakologie, S. 316 (JAQUES, R., und H. J. BEIN)
s. auch Endrin und Nicotin
- Pilze**
Vergiftungen in Florenz 1956—1958, S. 300 (BEANI, L., G. PEPEU und P. F. MANNAIONI)
- Reinussamen**
Vergiftung bei Schulkindern, S. 145 (KASZÁS, T., und G. PAPP)
- Säuren**
Vergiftungen in Florenz 1956—1958, S. 300 (BEANI, L., G. PEPEU und P. F. MANNAIONI)
- Saridon**
Nachweis der Wirkkomponenten, S. 253 (SCHEIBL, F., und H. WACHTER)
- Schwefelhexafluorid**
Inhalationstoxizität, Vergleich mit Selen- und Tellurhexafluorid, S. 140 (KIMMERLE, G.)
- Sedulon**
Toxikologie, S. 1 (PRIBILLA, O.)
- Selenhexafluorid**
Inhalationstoxizität, Vergleich mit Schwefel- und Tellurhexafluorid, S. 140 (KIMMERLE, G.)
- Statistik**
Bericht der Tätigkeit der Toxikologischen Klinik Florenz 1956—1958, S. 300 (BEANI, L., G. PEPEU und P. F. MANNAIONI)

Strophanthin

Strophoralkonzentrat, Vergiftung durch, S. 272 (NEUGEBAUER, W.)

Strychnin

s. Wenkebach Tabletten

Sucht

und Entziehungserscheinungen nach Dextromoramid, S. 170 (BOCHNIK, H. J.)

Sulfonamide

s. Eubasin

Taxus baccata

Vergiftung, tödliche; Nachweis der Alkaloide aus Leichenorganen, S. 88 (CZERWEK, H., und W. FISCHER)

Tellurhexafluorid

Inhalationstoxizität, Vergleich mit Schwefel- und Selenhexafluorid, S. 140 (KIMMERLE, G.)

Terokal-Leim

Einatmung von, Beeinträchtigung von Blutalkoholbefunden durch, S. 120 (WEYRICH, G., und G. HAUCK)

Terpentinöl

Nachweis durch Gaschromatographie bei Vergiftung, S. 338 (MACHATA, G.)

Tetrachloräthylen

Einatmung von, Einfluß auf Blutalkoholgehalt, S. 187 (SCHLEYER, F.)

Thallium

Bestimmung in menschlichen Haaren mittels Neutronen-Aktivierungsanalyse, S. 359 (SPECHT, W., und D. ROHNER)

Vergiftung in der Schwangerschaft, S. 160 (PETERSOHN, K.-L.)

— in der zweiten Schwangerschaftshälfte, S. 156 (ERBSLÖH, J.)

Tofranil

Nachweis durch Ultrarotspektroskopie bei tödlicher Vergiftung, S. 347 (ALHA, A. R., V. TAMMINEN, A.-L. MUKULA, E. LEVONEN, A. RUOHONEN und E. SALOMAA)

Tränengas

s. Chloracetophenon

Tranquillizer

Vergiftungen in Florenz 1956—1958, S. 300 (BEANI, L., G. PEPEU und P. F. MANNAIONI)

s. auch Phenothiazinderivate

Trichloräthylen

Vergiftung, plötzlicher Tod durch, bei Einwirkung über längere Zeit, S. 229 (SCHOLLMAYER, W.)

Ultrarotspektroskopie

s. Nachweismethoden

Valamin

und Stoffwechselprodukte, Isolierung und Identifizierung, S. 243 (PREUSS, FR. R., und E. MAYER)

Wenkebach-Tabletten

Vergiftung, tödliche, eines Kindes, S. 224 (FAZEKAS, I.-GY.)



GROSS, E., M. KIESE und K. RESAG, Resorption von Glycerintrinitrat durch die Haut. Mit 2 Textabbildungen	331
DÖGEN, W., und G. PREISSER, Erfahrungen beim fällungsanalytischen und papierchromatographischen Nachweis von Kalypnon (5-Äthyl-5-erotyl-barbitursäure)	335
MACHATA, G., Anwendung der Gaschromatographie in der toxikologischen Analyse (Vergiftungen mit Paraldehyd und Terpentinsöl). Mit 7 Textabbildungen	338
ALHA, A. R., V. TAMMINEN, A.-L. MUKULA, E. LEVONEN, A. RUOHONEN und E. SALOMAA, Ultrarotspektroskopie in der gerichtschemischen Analytik. II. Mitteilung. Chemische Untersuchung in 4 Todesfällen: 1. Tofranil-Vergiftung und kombinierte Vergiftungen, 2. Parathion und Endrin, 3. Nicotin und Parathion und 4. Pentymal, Disulfiram und Äthanol. Mit 5 Textabbildungen	347
SPECHT, W., und D. ROHNER, Bestimmung von Thalliumspuren in menschlichen Haaren mittels Neutronen-Aktivierungsanalyse. Mit 2 Textabbildungen	359
HEINER-WEISS, M., Bemerkungen zur Anwendung der Seifertschen Testfleckenmethode zum Nachweis von Blausäure	368
SCHLOSSER, L., Literaturübersicht	371
Verfasserverzeichnis	III
Sachverzeichnis	VI

Hinweise für Autoren

Die in deutscher, englischer, französischer oder italienischer Sprache abgefaßten Manuskripte werden in Maschinschrift auf einseitig beschriebenen Blättern satzfertig erbeten. Der Text ist so kurz wie möglich zu fassen. Am Ende der Arbeit soll eine kurze Zusammenfassung gegeben werden.

Im Text ist bei der Bezugnahme auf eine andere Arbeit jeweils der betreffende Autorennamen zu nennen. Die Literaturangaben sind am Schluß der Arbeit nach den Autorennamen alphabetisch anzuordnen und nicht zu numerieren; nur wenn verschiedene Arbeiten desselben Autors zitiert werden, ist an der betreffenden Stelle im Text eine in Klammern gesetzte 1, 2 bzw. 3 hinter dem Autorennamen einzufügen. Die gleichen Zahlen stehen dann im Literaturverzeichnis, ebenfalls in Klammern gesetzt, vor der betreffenden Arbeit.

Literaturangaben sollen bei Zeitschriftenbeiträgen Autorennamen, Titel der Arbeit, Namen der Zeitschrift, Band-, Seiten- und Jahreszahl entsprechend folgendem Beispiel umfassen: HEUBNER, W., u. W. HERTZSCH: Über Bromderivate des Pentaerythrits. Arch. exper. Path. u. Pharmacol. 220, 251—254 (1953); Literaturangaben von Büchern sollen den Autorennamen, vollständigen Titel des Buches, gegebenenfalls Auflagenbezeichnung, Seitenzahl, Erscheinungsort, Verlag und Jahreszahl enthalten (z. B. EICHHOLTZ, F.: Lehrbuch der Pharmakologie, 7. Aufl., S. 16. Berlin-Göttingen-Heidelberg, Springer (1951)). Die Zeitschriftenabkürzungen sind den „World Medical Periodicals“ zu entnehmen. Bei früheren Arbeiten aus unserer Zeitschrift wird gebeten, wie folgt zu zitieren: Bis Bd. 13, Heft 10 (1944): „Fühner-Wielands Slg. Vergift.fälle“; bei Arbeiten aus Bd. 14, Heft 1—8 (1952—1954): „Slg. Vergift.fälle, Arch. Toxikol.“; ab Bd. 15, Heft 1 (1954): nur „Arch. Toxikol.“. Bei den zitierten Arbeiten vor 1944 ist vor die Angabe der Band-, Seiten- und Jahreszahl noch die Abteilung (A, B oder C) und die Beitragsnummer zu setzen.

Autorennamen und besonders hervorzuhebende Worte, die im *Kursiv*druck gebracht werden, sind im Manuskript zu unterstreichen. Methodik, Protokolle und weniger wichtige Teile des Textes werden in Kleindruck (Petit) gesetzt.

Die Autoren erhalten von ihren Arbeiten eine Fahrenkorrektur. Es wird gebeten, diese sofort durchzusehen und an Herrn Professor Behrens zurückzusenden. In der Korrektur sollen nur Druckfehler verbessert, jedoch keine inhaltlichen oder stilistischen Änderungen vorgenommen werden. 10% der Satzkosten übersteigende Korrekturkosten müssen den Autoren in Rechnung gestellt werden.

Abbildungen können in der Regel nicht aufgenommen werden.

Herausgeber und Verlag

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Fortschritte der praktischen Dermatologie und Venerologie

Dritter Band

Vorträge des III. Fortbildungskurses der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Universität München vom 27. Juli bis 1. August 1959

Unter Mitarbeit von Privatdozent Dr. HELMUT RÖCKL, Oberarzt an der
Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Universität München,
herausgegeben von Professor Dr. ALFRED MARCHIONINI,
Direktor der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Universität München
Mit 3 Textabbildungen. VI, 312 Seiten Gr.-8°. 1960. DM 27,—

INHALTSÜBERSICHT

Der heutige Stand der experimentellen Ekzempforschung. Von G. MIESCHER, Zürich/Schweiz · Die Bedeutung der immunbiologischen Hauttests. Von W. JADASSOHN, Genf/Schweiz · Über den Reaginnachweis in vitro bei Allergikern. Von K. MEINCKE, München · Ekzeme und ekzem-ähnliche Krankheiten im frühen Kindesalter, ihre Erkennung und die Grundzüge ihrer Behandlung. Von H.-J. BANDMANN, München · Neuere Untersuchungen über die Neurodermitis constitutionalis. Von A. MARCHIONINI, München · Berufsdermatosen und ihre Prophylaxe. Von S. BORELLI, München · Neuere medikamentöse und berufliche Kontaktkekmato gene. Von H.-J. BANDMANN, München · Subcorneale pustulöse Dermato se (Dermatitis pustulosa subcornealis). Von H. RÖCKL, München · Pathogenese und Therapie des Erythematodes und des Kaposi-Libman-Sacks-Syndroms. Von J. KIMMIG, Hamburg · Differentialdiagnose und Therapie entzündlicher knotiger Dermato sen, insbesondere der unteren Extremitäten. Von H.-W. SPIER, Berlin, und H. RÖCKL, München · Reticulosen der Haut. Von O. HORNSTEIN, Bonn · Störungen des Nagelwachstums und ihre Behandlung. Von H. GÖTZ, München · Störungen des Haarwuchses und ihre Therapie. Von G. KLINGMÜLLER, Würzburg · Warzen und ihre Behandlung. Von FR. WÖRINGER, Straßburg/Frankreich · Differentialdiagnose und Therapie aphthöser Krankheiten der Mundschleimhaut. Von TH. NASEMANN, München · Praktische Hinweise zur Auswahl adäquater Strahlenqualitäten bei der Röntgenbehandlung von Dermato sen. Von C. G. SCHIRREN, München · Neue Gesichtspunkte zum Problem der Strahlengefährdung und des Strahlenschutzes in der dermatologischen Röntgentherapie. Von C. G. SCHIRREN, München · In der Praxis durchführbare klein chirurgische Eingriffe unter besonderer Berücksichtigung kosmetischer Belange. Von R. SCHUHMACHERS-BRENDLER, München · Behandlung der Varicen, des Ulcus cruris und der Thrombose. Von K. SIGG, Basel/Schweiz · Betrachtungen über Varicen-Operationen. Von E. MAES, Lier/Belgien · Salben und Salbengrundlagen. Von W. SCHNEIDER, Augsburg · Indikation der Biopsie in der Dermatologie. Von W. F. LEVER, Boston, Mass./USA · Der gegenwärtige Stand der Verbreitung und Therapie der Geschlechtskrankheiten. Von K. MEINCKE, München · Über psychosexuelle Fragen und Aphrodisiaca. Von S. BORELLI, München · Neuere Ergebnisse der Erbpäthologie der Haut. Von H. NIERMANN, Münster i. Westf. · Klinik, Ätiologie und Therapie des Morbus Boeck. Von P. JORDAN und F. EHRLING, Münster i. Westf. · Autoren- und Sachverzeichnis.

Früher erschienen:

1. Band: Mit 12 Textabbildungen. VI, 268 Seiten Gr.-8°. 1952. DM 19,80
2. Band: Mit 4 Textabbildungen. VI, 320 Seiten Gr.-8°. 1955. DM 26,80

SPRINGER-VERLAG · BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG

